

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1918

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Travail du Laboratoire de l'Hôpital Boucicaut

Étude des Variations
DES
POUVOIRS ALEXIQUES DES SÉRUMS

PAR

Madame TOITOT-BRENET

Née à Pontarlier, le 8 mars 1892

Président : MONSIEUR LE PROFESSEUR LETULLE

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ

OLLIER-HENRY

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, — PARIS (VI^e A¹)

1918

133

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1918

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Travail du Laboratoire de l'Hôpital Boucicaut

Étude des Variations
DES
POUVOIRS ALEXIQUES DES SÉRUMS

PAR

M^{me} TOITOT-BRENET

Née à Pontarlier, le 8 mars 1892



Président : MONSIEUR LE PROFESSEUR LETULLE

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ

OLLIER-HENRY

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, — PARIS (VI^e A¹)

1918

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. G.-H. ROGER.
Assesseur	M. G. POUCHET.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie topographique	AUGUSTE BROCA.
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	N.
Pathologie chirurgicale	TEISSIER
Anatomie pathologique	LEJARS.
Histologie	LETUELLE
Opérations et appareils	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	N.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	N.
Médecine légale	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
	DEBOVE
	WIDAL.
Clinique médicale	GILBERT
	CHAUFFARD
	BUTINEL.
Maladies des enfants	N.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	N.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PIERRE MARIE.
Clinique des maladies du système nerveux	PIERRE DELBET
	QUENU
Clinique chirurgicale	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	RIBEMONT-
	DESSAIGNE
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	A. ROBIN
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	MARFAN

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUENIOT	LEREBoullet	RIBIERRE
BERNARD	GUILLAIN	LERI.	RICHAUD
BRANCA	JEANNIN	LOEPER	ROUSSY
BRUMPT	JOUSSET ANDRÉ	MAILLARD	ROUVIERE
CAMUS	LABBE HENRI	MOCQUOT	SAUVAGE
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVAS	MULON	SCHWARTZ (Anselme)
CHAMPY	TINE	NICLOUX	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
DESMAREST	LEGÈNE	OKINCZYC	TERRIEN
GOUGEROT	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
GREGOIRE	LENORMANT	RATHIERY	VILLARET
	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MARI

MÉDECIN AIDE-MAJOR AUX ARMÉES

A MON PÈRE LE L^{IEUTENANT}-COLONEL BRENET

A MA MÈRE

Témoignage d'affection et de reconnaissance.

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES AMIES ET AMIS

A MES PROFESSEURS

DE LA MAISON D'ÉDUCATION

DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LETULLE

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A LA FACULTÉ

MÉDECIN A L'HÔPITAL BOUCICAUT

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Officier de la Légion d'honneur

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE BESANÇON

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHAPOY

Hommage de ma respectueuse affection

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAR

PROFESSEUR DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Officier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu nous accueillir dans son
service dès notre arrivée à Paris et qui n'a
cessé de nous témoigner sa bienveillance
pendant tout le cours de nos études.*

A LA MÉMOIRE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR GAUCHER

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Officier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR JULES COMBY

MÉDECIN A L'HÔPITAL DES ENFANTS-MALADES

AVANT-PROPOS

Depuis quatre cents ans, peut-être même davantage, la syphilis ne fut étudiée qu'à un point de vue exclusivement clinique, avec notre siècle, elle commence à pénétrer dans le laboratoire. La réaction de Wassermann est devenue un procédé d'investigation de plus en plus précieux et a déjà rendu de grands services dans la pratique.

Le rôle clinique de la réaction semble à peu près admis par tout le monde, néanmoins la méthode soulève actuellement de nouvelles controverses.

Les résultats contradictoires qu'on a souvent obtenus, suscitent chez plusieurs médecins des doutes qui portent plus encore sur la réalité de la théorie qui lui sert de base que sur la valeur même de la réaction. Nous pensons que ces doutes ne sont pas justifiés, que la divergence des résultats provient uniquement des différences de techniques employées et de l'interprétation des résultats d'une même méthode. Il serait avantageux de fixer une technique unique admise par tout le monde et donnant le maximum de garanties. Il ne faut

néanmoins jamais oublier que le laboratoire doit être un auxiliaire de la clinique et qu'il doit toujours s'incliner devant elle.

Trop de facteurs interviennent dans la réaction de Wassermann pour qu'elle ait une valeur absolue, mathématique ; elle peut éclairer un diagnostic, elle ne suffit pas à le faire seule.

Ceci posé, il convient néanmoins de reconnaître à cette séro-réaction une véritable valeur pratique. Dans tous les cas de syphilis confirmée, je ne l'ai jamais vue donner des résultats négatifs, mais elle rend surtout d'incontestables services dans les cas de syphilis ignorée, lorsque le diagnostic est difficile, quand elle permet de déceler des infections anciennes ou bénignes.

On a vu grâce à elle des cas de tumeurs traitées pendant des mois comme des cancers, évoluer vers la guérison complète grâce à un traitement spécifique que l'on n'aurait jamais osé tenter sans une réaction de Wassermann positive.

De nombreuses publications ont été faites sur cette réaction depuis douze ans qu'elle est entrée dans la pratique courante, mais on en retire, à la lecture, une impression confuse ou tout au moins très complexe. Les auteurs divergent sur bien des points ou concluent même dans des sens absolument opposés.

Les uns, dans leur technique, ne tiennent pas compte des variations des pouvoirs alexiques des sérums, les autres emploient l'hémolysine du sang même du malade. Mais la question la plus controversée est celle de l'anti-

gène et l'on a vu successivement employer, depuis l'extrait de foie de fœtus hérédo-syphilitique, les antigènes les plus variés : cœur de poule, glandes surrénales, savons, et même jusqu'aux farines de légumes (pois ou lentilles).

Il nous a semblé qu'il serait utile de faire une étude analytique de la réaction de Wassermann, de reprendre chacun de ses composants et de les étudier séparément ; de prendre, en particulier, l'alexine, l'hémolysine et l'antigène et d'examiner comment chacune de ces parties pouvait amener des divergences dans les résultats, mais c'était là une œuvre considérable, bien au-dessus de nos moyens et qui dépassait de beaucoup le temps dont nous disposions.

Aussi nous sommes-nous bornés à faire ici une étude de l'alexine et tout particulièrement à étudier les diverses variations qu'elle peut subir, d'où la nécessité absolue de la doser. Nous n'avons nullement eu, dans cette thèse, l'intention de prendre parti dans la question de savoir si la réaction de Wassermann, est ou n'est pas, un véritable phénomène de Bordet et Gengou, ce problème ne pourra être étudié qu'après l'étude analytique complète de tous les constituants de la réaction, en particulier de l'antigène.

Nous avons dû nous borner dans le présent travail à étudier seulement l'un d'entr'eux. Ce travail a été fait au laboratoire central de l'Hôpital Boucicaut. Le chef de laboratoire, Monsieur Bergeron n'a cessé de nous diriger de ses conseils, nous voudrions qu'il trouve ici l'assurance de notre profonde reconnaissance.

DIVISIONS GÉNÉRALES

Dans une première partie nous donnerons un bref historique de la question et quelques généralités sur ce qu'on appelle alexine, nous la définirons, nous indiquerons son origine, sa composition, son mode d'action, ses rapports avec la sensibilisatrice.

La seconde partie sera consacrée à l'étude des variations de l'alexine. Nous exposerons aussi : 1° la technique que nous avons employée pour *le dosage* de l'alexine.

2° Les résultats que nous avons rencontrés dans la littérature médicale ainsi que ceux que nous avons obtenus personnellement.

3° Enfin, dans nos conclusions nous chercherons quel intérêt scientifique et pratique on peut tirer de ce dosage de l'alexine dans le sang et nous nous occuperons principalement de ses applications à la réaction de Wassermann.

PREMIÈRE PARTIE

Le plus grand dérèglement de l'esprit est
de croire les choses parce qu'on veut
qu'elles soient.

BOSSUET.

(De la connaissance de Dieu et de soi-même).

CHAPITRE I

HISTORIQUE

C'est au laboratoire du professeur Metchnikoff, où l'on travaillait à l'étude des grands problèmes de l'immunité, que dès 1895, le Dr Jules Bordet, chef de travaux à l'Institut Pasteur, observait les propriétés actives des sérums des vaccinés. Là, pour la première fois, il émit l'hypothèse de deux substances, l'une qui perd son action par le chauffage à 55°, existant dans le sang de tous les animaux, l'autre, résistant à la chaleur et contenue seulement dans le sérum des animaux vaccinés.

C'est donc de France qu'est partie cette grande théo-

rie qui devait ouvrir au monde médical des horizons nouveaux et qui déjà a été si féconde en résultats.

Voici comment Bordet s'exprime lui-même en 1895 dans les *Annales de l'Institut Pasteur* : « Tout se passe comme si le sérum des animaux vaccinés ne possédait pas de substance bactéricide qui lui soit particulière, la substance bactéricide, toujours la même, est répandue dans le sang neuf comme dans celui des organismes immunisés. Lorsqu'elle n'est point mélangée à la substance préventive, elle n'est point spécifique et ne manifeste beaucoup d'activité qu'à l'égard des vibrions très atténués. Il lui faut pour que son action soit énergique la présence simultanée d'une substance préventive dont seul le sérum des vaccinés est largement doté » (1).

Plus loin : « C'est la rencontre de deux substances qui provoque dans l'organisme comme dans le tube digestif l'énergique pouvoir bactéricide » (2).

Le principe était posé ; il ne restait plus à Bordet qu'à préciser ses hypothèses, c'est ce qu'il fit dans une série de notes qui suivirent.

1896. — Dans un article sur les « modes d'action des sérums préventifs », nous lisons l'année suivante : « Nous avons dû admettre que l'intense pouvoir bactéricide dont est doté le sérum des vaccinés naît de la rencontre de deux substances : l'une, la substance préventive spécifique, résistant à une température de 60 o/o

(1) J. Bordet. *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1895.

(2) Idem.

et même davantage, l'autre, la substance bactéricide proprement dite, non spécifique, n'ayant par elle-même que peu d'énergie, largement répandue chez les animaux neufs comme chez les vaccinés, cette dernière substance a comme caractère important de se détruire par une conservation prolongée ou par l'action d'une température de 55°.

Le sérum des vaccinés à l'état frais, contient à lui seul ces deux substances. On peut facilement le priver de l'une d'elles, mais on peut ensuite, par une sorte de synthèse, faire reprendre au sérum ses propriétés primitives en lui rendant ce qu'il a perdu, c'est-à-dire en l'additionnant de sérum neuf.

Nous remarquerons là, la possibilité de réactiver un sérum décomplémenté par la chaleur, par exemple. A la suite de ces deux articles, la littérature allemande qui n'est jamais avare, publia de nombreux écrits, sur cette substance thermolabile de Bordet.

Büchner la baptise : alexine et s'en préoccupe spécialement, d'autres parlent dans un langage compliqué de « Vorstück » « Mittelstück » « Endstück ».

Bref, je crois qu'aucun d'eux n'a ajouté d'idées nouvelles à celles de Bordet et que tout l'historique de la question est là.

CHAPITRE II

DÉFINITION

Nous pouvons donc conserver à cette substance, qu'on l'appelle complément avec Ehrlich, alexine avec Büchner (1900), cytase avec Metchnikoff, la définition que lui adonné Bordet en 1901.

1901. — Le nom d'Alexine « a été donné à une matière encore mal définie, encore inconnue dans sa constitution chimique, à la présence de laquelle on attribue cette propriété qu'ont généralement les sérums, d'exercer une influence destructive sur diverses cellules et sur certains microbes.

L'alexine perd son activité lorsqu'on chauffe à 55° le sérum qui la contient. Cette matière se rencontre en doses fort comparables dans le sang des animaux neufs et dans celui des animaux vaccinés ; l'immunisation artificielle n'en modifie sensiblement ni la quantité ni les caractères » (1).

Cette définition peut encore être la nôtre, car nous n'en savons pas davantage sur la composition de l'alexine ni sur son mode d'action.

(1) Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. Bordet-Gengou, *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1901.

CHAPITRE III

UNITÉ D'ALEXINE

1898. — Jusqu'en 1898 on croyait à la pluralité des alexines. Il existait, pensait-on, une bactériolysine, une cytolysine, une hémolysine qui différaient les unes des autres par plusieurs points. On croyait en outre à une différence entre l'alexine de l'homme et celle des animaux, différences encore entre les espèces animales.

En 1898 Bordet écrit dans un article des *Annales de l'Institut Pasteur* : « Le rapprochement s'impose davantage encore si l'on considère que l'alexine active vis-à-vis des globules rouges est très vraisemblablement identique à celle qui transforme le vibron en granules. Toutes deux exercent une action altérante intense, toutes deux sont délicates et se détruisent à 56°. Toutes deux présentent le caractère d'être répandues non seulement dans le sérum, mais dans l'exsudat péritonéal. »

1899. — Ceci est un acheminement vers l'unité d'alexine, mais en 1899 Bordet n'y était pas encore arrivé, il admet à cette époque la pluralité des alexines prove-

nant d'animaux d'espèces différentes. L'alexine de poule n'est pas identique à l'alexine de lapin, par exemple. Voici comment il explique son idée d'une façon très imagée : « On pourrait rapprocher, si une comparaison un peu grossière, était permise, la modification apportée par la substance sensibilisatrice sur le globule rouge, de celle qui consisterait à changer la structure d'une serrure de façon à permettre l'introduction facile d'une ou de plusieurs clefs qui n'y entraient pas auparavant ou n'y pénétraient qu'avec difficulté. Deux clefs suffisamment semblables entreraient dès lors indifféremment, De même les alexines de cobaye et de lapin « entrent » l'une et l'autre dans les globules de poule lorsque ces globules sont préalablement sensibilisés ; de même l'alexine de poule, étant vraisemblablement trop différente des alexines de cobaye et de lapin « n'entrent » pas dans le globule de poule préalablement sensibilisé par le sérum actif ».

Metchnikoff a admis jusqu'à sa mort deux alexines, la macro et la microcytase.

Pour lui la macrocytase provient du macrophage, elle a un pouvoir hémolytique et cytolitique, tandis que la microcytase tire son origine des polynucléaires et a un pouvoir bactériolytique. Il s'appuie sur ce fait que les cellules sont exclusivement résorbées par les macrophages et que d'autre part seuls les extraits macrophagiques (rate, ganglions, épiploon), ont un pouvoir hémolytique.

Au contraire, ces extraits sont dépourvus de tout pouvoir microbicide.

À l'appui de cette théorie, Remy cherche à infirmer la thèse de Bordet au moyen d'expériences faites sur le sérum de rats blancs.

1903. — En 1903 Morgenroth, Ehrlich, Neisser et Wechsberg sont partisans de la pluralité des alexines hémolytiques et bactériolytiques. M. Neisser en particulier s'appuie sur le principe suivant : On attaque par un sérum quelconque un élément A (microbe ou globule) qu'on laisse au contact pendant un certain temps, puis on centrifuge, le sérum surnageant a perdu le pouvoir d'altérer A mais peut altérer d'autres éléments B et C par exemple.

Cette expérience ne tient pas compte d'un fait biologique important. C'est qu'un élément non sensibilisé mis au contact d'un sérum neuf, absorbe très peu l'alexine si ses éléments restent intacts, et que le liquide centrifugé contient presque autant d'alexine active que précédemment, si on le met en présence d'éléments sensibilisés. La question n'est pas encore entièrement résolue, néanmoins, actuellement on tend à admettre l'unité d'alexine et c'est l'opinion de Nolf à laquelle nous nous rallions. Pour lui c'est une substance unique, indifférente, se combinant à n'importe quel anticorps suivant les circonstances.

Ehrlich et Morgenroth eux-mêmes, les plus redoutables partisans de la pluralité des alexines, convaincus par des expériences nombreuses, finissent par l'admettre aussi.

CHAPITRE IV

ORIGINE DE L'ALEXINE

Plusieurs théories ont été émises pour expliquer l'origine de l'alexine.

- a) Théorie humorale.
- b) — leucocytaire.
- c) — hépatique.

a) *Théorie humorale.* — La théorie humorale consiste à admettre que l'alexine qui existe dans le sérum sanguin, a naturellement des propriétés bactéricides.

Büchner et l'école allemande se firent les ardents défenseurs de cette théorie. Fodor, Nüttal, Pflüge, suivirent cette voie.

1906. — Lambotte et Stienon en 1906 écrivent (1) : « La cytase existe dans le sang circulant, c'est une substance indépendante des leucocytes morts ou vivants, qui donne au plasma son pouvoir bactériolytique et hémoly-

(1) Centralblatt für Bakteriologie V. XL 15 janvier 1906, p. 393.

tique ». Toutefois, la concordance de la théorie leucocytaire avec tous les faits de l'immunité naturelle, soulevèrent des doutes parmi les auteurs allemands. Il fallut des prodiges pour maintenir la théorie humorale :

Baumgartner par exemple, s'appuyant sur les recherches de Jetter et d'autres, Walz en particulier, prétendit que la diminution des microbes dans le sérum provenait du passage brusque des bactéries d'un milieu dans un autre. Finkh revient à la charge en montrant qu'il suffit d'ajouter une trace de sel à du sérum bactéricide pour lui enlever tout son pouvoir. Ce à quoi on peut répondre que le sel peut aussi bien détruire l'alexine ou empêcher son action que modifier les humeurs.

Malgré cela la théorie humorale resta très en vogue en Allemagne pendant quelques années, mais peu à peu les partisans, même ceux qui semblaient les plus irréductibles, se rallièrent à la théorie du Professeur Metchnikoff.

b) Théorie leucocytaire.

La théorie leucocytaire est une théorie française, elle semble satisfaire à l'exigence de tous les faits.

Si l'on provoque en un point de l'organisme un afflux de globules blancs par l'ingestion de gluten-caseïne, par exemple, dans les cavités pleurales d'un lapin et que l'on recherche l'alexine dans les exsudats leucocytaires, les résultats démontrent que l'alexine chez le cobaye et le lapin se trouve en plus grande quantité dans les leucocytes polynucléaires que dans les globules blancs à un

seul noyau, car par l'affluence des polynucléaires, le sérum s'enrichit en alexine. *Mais cette alexine des sérums normaux est-elle un produit de sécrétion des globules blancs ?* Büchner abandonnant la théorie humorale, pour se rallier à la théorie leucocytaire, pense que l'alexine est un produit de sécrétion des globules blancs. Selon lui, l'alexine existe dans le plasma pendant la vie.

Telle n'est pas l'opinion de M. Metchnikoff qui démontra ultérieurement que les microbes n'étaient attaqués qu'à l'intérieur même des cellules. Un autre fait plus démonstratif encore, consiste à montrer que certains microbes ne sont pas attaqués dans le sang circulant pendant la vie alors qu'ils disparaissent rapidement dans le sérum après coagulation, ce qui revient à dire que l'alexine n'existe dans le sérum, qu'après altération des globules blancs ou mort de ceux-ci.

Ceci encore explique qu'on trouve l'alexine en plus grande quantité dans certaines *maladies infectieuses* où les polynucléaires augmentent, et que dans la plupart des états pathologiques l'alexine s'accroît dans le sang.

Après *la mort*, on a observé aussi une notable augmentation de l'alexine dans le sang du cadavre, due probablement à une destruction en masse des leucocytes. Manoukine encore, à l'appui de cette théorie a montré qu'*in vivo* l'irradiation de la rate par les rayons ultra-violets augmente la quantité d'alexine dans le sang, probablement par la destruction des globules blancs.

In vitro, au contraire, les rayons ultra-violets détruisent l'alexine du sérum.

c) *Théorie hépatique.* — Mais la théorie leucocytaire si logique qu'elle puisse paraître a de nouveau subi de fortes attaques.

1913. — A Dufourt (de Lyon 1913) dans un travail intitulé : « Des modifications produites par le nucléinate de soude dans la leucocytose et la teneur en alexine du milieu sanguin » semble prouver que l'alexine n'a pas son origine dans les globules blancs.

Après lui, les travaux de Lippmann et de Plesch (1) confirmèrent l'idée de Dufourt. F. Dick (2) en Angleterre élève aussi, à la même époque, des doutes sur l'origine leucocytaire du complément.

C'est surtout à Nolf que l'on doit les premiers et les meilleurs travaux sur l'origine hépatique de l'alexine. Il est véritablement, le père de cette théorie.

Le physiologiste liégeois exposa les résultats de ses belles expériences au Congrès de Lyon en 1911. Il extirpe le foie à des lapins, à qui il fait préalablement une fistule d'Eck et l'on voit le complément disparaître dans le sérum.

« On aurait pu, dit-il, dans son rapport (p. 224) m'objecter le traumatisme grave auquel je soumettais mes animaux, les conditions très peu physiologiques dans lesquelles je les plaçais. pouvaient expliquer très suffisamment, la disparition du complément hémolytique sans

(1) Sind die leucocyten die Quellen der Komplement. Zeitschrift für Immunität. XVII, 1913.

(2) On the origin and action of hémolytic complément (Journal of infect. diseases janvier 1913.

qu'il soit nécessaire d'attribuer au foie une activité spéciale. Pour répondre à cet argument, je soumis des animaux témoins à une mutilation plus profonde encore : je leur extirpai les reins, et toute la masse intestinale depuis le cardia jusqu'au rectum et j'abouchai l'aorte abdominale à la veine porte de façon à assurer une irrigation abondante du foie.

Ces animaux vécurent plus longtemps que les premiers et à la mort ils possédaient dans leur plasma au moins autant de complément qu'avant l'opération » (1).

Mlle Fassin reprit et confirma ces expériences dans le laboratoire du professeur Malvoz à Liège. Müller ensuite en Allemagne les reprend à son tour.

Mlle Fassin isole des foies de lapins, de cobayes, et reproduit vis-à-vis de l'alexine l'expérience du foie lavé de Claude Bernard. Elle ajoute une idée à celle de Nolf en accordant au corps thyroïde une influence favorisante dans la production de l'alexine. Selon elle, l'iode injectée sous forme d'albumines iodées ou d'iode colloïdal augmenterait la quantité d'alexine dans le sang.

Par exemple, une injection de corps thyroïde ramène au taux normal l'alexine considérablement diminuée par le bacille d'Eberth. En faisant passer du sang défibriné additionné de corps thyroïde ou d'extraits thyroïdiens dans un foie isolé de cobaye ou de lapin on a vu l'alexine passer du simple au double.

Quoi qu'il en soit de ces théories, elles sont intéressantes et méritaient d'être signalées.

(1) Cité par Biot. Thèse de Lyon, 1914.

CHAPITRE V

NATURE DE L'ALEXINE

La nature de l'alexine est encore très mal connue, deux théories sont en présence :

1° L'alexine est une diastase.

2° L'alexine est un colloïde.

1° *L'alexine est une diastase.* — Büchner considère l'alexine comme un ferment soluble. Kiss en donne comme preuve qu'elle est détruite par la chaleur, que son action est indépendante de sa quantité et qu'elle est influencée par la concentration en sel de toute autre façon que les « poisons sanguins ».

Nolf objecte à cela que pour admettre la nature enzymatique de l'alexine il faut qu'elle soit caractérisée soit par ses produits, soit par son agent. L'agent, ici l'hémolyse, est un colloïde, mais il n'est pas du tout prouvé que ce soit une diastase. Les produits, le stroma globulaire, l'hémoglobine ont subi une séparation unique-

ment physique. L'opinion de Büchner n'est donc pas démontrée.

2° *L'alexine est un colloïde.* — Tout ce que l'on sait sur l'alexine c'est que c'est un colloïde que l'on peut décomposer en deux parties.

Plusieurs auteurs ont essayé la séparation de ces deux composants, Sachs et Altmann, par l'acide chlorhydrique, Leefmann et Kohn par le gaz carbonique, mais les résultats obtenus ont été médiocres ; seul Ferrata, dans une expérience restée célèbre, arriva à des résultats intéressants. Il opéra de la façon suivante : et soumit du sérum de cobaye à la dialyse dans l'eau, il recueillit un précipité de globuline sur le dialyseur ; ce précipité est incapable d'activer seul un anticorps, de même le sérum isolé ne peut pas non plus réactiver cet anticorps ; en réunissant ces deux composants, la réactivation peut avoir lieu après adjonction de sel.

Brandt a baptisé l'un, le précipité, *chaînon intermédiaire*, l'autre, le filtratum, *chaînon terminal*, parce qu'il pense qu'ils se fixent suivant cet ordre sur un élément sensibilisé.

Stéphan Mutterlich en 1911 l'a dialysé sur des petits sacs de collodion et est arrivé aux résultats suivants :

1° Quand un sérum a été chauffé il est beaucoup plus difficilement dialysable, les globulines ne précipitent que vers le 8^e ou 10 jour tandis qu'elles précipitent au bout d'une demi-heure environ avec du sérum frais. Il y a eu stabilisation du complexe par la chaleur.

2° L'alexine n'est pas détruite par le chauffage à 56°,

sa composition est simplement modifiée. En effet :

a) Les précipités de sérum chauffé ajoutés aux chaînons terminaux (filtrat) du sérum frais redonnent une alexine active.

b) Inversement les sérums inactivés obtenus par dialyse peuvent redonner une alexine active avec des globulines de sérum neuf. Il y a donc eu, non pas destruction de l'alexine par la chaleur, mais modification profonde dans sa constitution.

CHAPITRE VI

MODE D'ACTION DE L'ALEXINE

Si la nature intime de l'alexine est peu précise, son mode d'action l'est encore beaucoup moins. Nous tombons alors uniquement dans le domaine de l'hypothèse. Plusieurs opinions sont en présence :

- a) Théorie de Büchner.
- b) Théorie de Bordet.
- c) Théorie d'Ehrlich.

a) Théorie de Büchner.

Elle découle de l'opinion de celui-ci sur la nature de l'alexine. Pour lui, l'hémolyse ne serait qu'une fermentation. L'alexine détruirait par une véritable digestion les éléments protoplasmiques.

b) Théorie de Bordet.

L'alexine est le véritable agent de l'hémolyse, mais il faut, pour qu'elle puisse se fixer sur le globule rouge ou le microbe, l'intermédiaire d'une deuxième substance, la sensibilisatrice. Celle-ci, spécifique et agissant comme

un « mordant ». C'est seulement lorsque l'élément a été impressionné par cette sensibilisatrice que l'alexine, qui est indifférente par elle-même, peut agir. Nous ne revenons pas ici sur ces idées de Bordet que nous avons déjà exposées plus haut.

Mais l'alexine se combine-t-elle à la substance sensibilisatrice? D'après Bordet, non ; d'après Ehrlich et Morgenroth, oui.

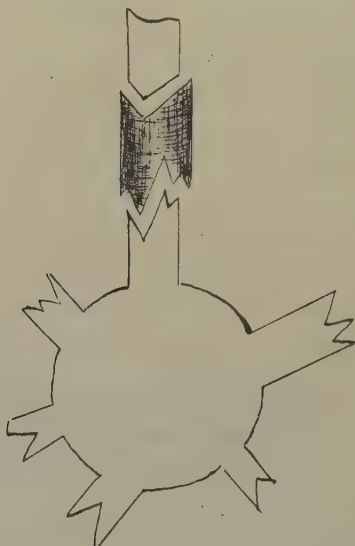
Bordet expose son idée dans un article sur les sérums cytolytiques des *Annales de l'Institut Pasteur* de 1901 : « L'hypothèse que nous désirons mettre en relief c'est que, en présence du sérum hémolytique, le globule deviendrait capable d'absorber directement l'alexine par son affinité propre et que l'apparition de ce pouvoir fixateur reconnaîtrait pour cause une modification apportée à l'hématie par la sensibilisatrice. En d'autres termes, nous ne croyons pas qu'on soit forcé d'admettre comme le font MM. Ehrlich et Morgenroth que la sensibilisatrice se combine elle-même à l'alexine et que cette union soit indispensable pour que cette dernière substance puisse atteindre le globule rouge.

c) Théorie d'Ehrlich et de Morgenroth.

Pour Ehrlich l'hémolyse est le résultat d'une réaction entre le protoplasma cellulaire, d'une part, et la chinique combinaison alexine et ambocepteur d'autre part. Pour ce savant, la cellule vivante ressemblerait à un atome de carbone avec ses valences. Elle communiquerait avec le monde extérieur par ce qu'Ehrlich appelle « les chaînes latérales ». La sensibilisatrice de son côté aurait deux

pôles, l'un qui s'unirait au complément, l'autre au protoplasma. Ces chaînes latérales en temps normal serviraient à la nutrition de la cellule. Mais, pour que l'hémolyse se produise, il faut que la sensibilisatrice s'adapte à une des chaînes latérales, comme une clef dans une serrure ; et si elle est chargée d'autre part d'alexine le courant passe, l'hémolyse se produit.

Le schéma ci-contre emprunté à la thèse de Dufourt de Lyon (1912) permet de très bien comprendre cette théorie.



L'opinion de Nolf est toutefois assez curieuse, pour lui, l'hémolyse résulterait de la coagulation de l'anticorps et du complément sur l'hématie. Le stroma serait

l'élément le plus important pour la formation des anticorps.

Toutes ces théories sont hypothétiques et nullement vérifiées par des faits, néanmoins, on sait que l'hémolyse est le résultat de la fixation sur le globule de deux colloïdes Brandt a montré, et nous le rappelons ici, que la globuline s'unissait la première à la sensibilisatrice, d'où le nom de *chaînon intermédiaire* qu'il lui a donné, et que l'albumine contenue dans le sérum dialysé se fixait la dernière : *chaînon terminal*.

La suite des recherches faites sur cette question dira peut-être quelle théorie est la plus vraie. Dans l'état actuel de la science il est encore impossible de porter un jugement.

CHAPITRE VII

RELATIONS ENTRE LA SENSIBILISATRICE ET L'ALEXINE DANS LES PHÉNOMÈNES DE L'HÉMOLYSE

L'alexine et la sensibilisatrice sont, comme nous venons de le voir, toutes deux nécessaires pour produire l'hémolyse. « Mais tous les ambocepteurs ne donnent pas les mêmes résultats avec le même complément. Tous les compléments ne s'allient pas également aux mêmes sensibilisatrices. De plus, la sensibilisatrice peut suppléer dans une certaine mesure au complément » (1). Une plus forte teneur en sensibilisatrice compense une moindre teneur en complément.

Pour deux sérums donnés il y a plusieurs combinaisons de ces deux substances capables de produire l'hémolyse dans le même temps.

Cette suppléance ne se fait pas selon des règles fixes,

(1) Rodet et Fabre, CR. Société de Biologie T LXX p. 921,

suivant des rapports inverses de doses, nous sommes en présence d'un fait biologique et non pas arithmétique.

Cette suppléance ne peut se faire que dans certaines limites ; au-delà de ces doses la compensation ne peut plus avoir lieu et l'hémolyse ne se produit pas.

Nous avons remarqué dans nos expériences personnelles qu'il existe pour une quantité donnée de sensibilisatrice, une quantité d'alexine qu'il ne faut pas dépasser pour produire l'hémolyse à son maximum. Si l'on met alors une quantité plus considérable de sérum alexique, l'hémolyse est de moins en moins complète.

Ainsi, en mettant des doses croissantes de sérum alexique on arrive aux résultats suivants : l'hémolyse croît jusqu'à un maximum, puis décroît. Ce point maximum est probablement celui qui s'unit le mieux à la dose de sensibilisatrice.

Le tableau suivant semble assez significatif :

Alexine humaine.	1 — 10	2 — 10	3 — 10	4 — 10	5 — 10	6 — 10	7 — 10	8 — 10	9 — 10
Hémolysine anti humaine.	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10
Globules rouges humains.	2 — 10	2 — 10	2 — 10	2 ^e — 10	2 — 10	2 — 10	2 — 10	2 — 10	2 — 10
Eau physiologique.	24 — 10	23 — 10	22 — 10	21 — 10	20 — 10	19 — 10	18 — 10	17 — 10	16 — 10
Hémolyse.	20 o/o	50 o/o	Totale	Totale	Totale	80 o/o	60 o/o	40 o/o	20 o/o

Malgré les contestations de Thomson (1) qui ne croit pas à cette suppléance entre ces deux substances, cette idée semble généralement admise aujourd'hui.

Rémy (2) a essayé d'établir un certain nombre de lois pour définir les relations entre la sensibilisatrice et l'alexine. Nous les reproduisons ici à peu près textuellement.

1° En présence d'une quantité suffisante de globules rouges et de sérum hémolytique, l'intensité du phénomène d'hémolyse, (nombre de globules détruits) est proportionnelle aux doses de sérum alexique intervenues dans la réaction.

2° En présence d'une quantité suffisante de globules rouges et d'un excès de l'un des constituants, alexine ou hémolysine, l'intensité du phénomène est proportionnelle aux doses que l'on a employées de l'autre constituant.

3° En présence d'une quantité suffisante de globules rouges et de la dose minimum de l'un des constituants, l'intensité de l'hémolyse est proportionnelle aux doses que l'on fait intervenir de l'autre constituant.

Nous tirerons de ce chapitre des conclusions pratiques pour le dosage qui nous occupe.

Nous agirons toujours en présence de la même sensibilisatrice (lapin antimouton pour nos recherches sur les animaux, lapin anti humain pour nos recherches sur

(1) Zeitschrift für Immunitats, 1910 T. VI.

(2) Rémy : Étude sur le dosage des substances actives dans les sérums hémolytiques. Annales de l'Institut Pasteur 1906, p. 1018,

le sérum humain). Nous emploierons pour la réaction la dose *minimum* d'hémolysine, car c'est cette dose qui est capable de donner le maximum de sensibilité à la réaction.

D'après la loi n°3 l'intensité du phénomène sera proportionnelle à la dose d'alexine (jusqu'à une certaine limite au-delà de laquelle l'hémolyse décroît).

Comment déterminerons-nous cette dose minimum ? C'est pour y parvenir que nous faisons toujours un titrage préalable de la sensibilisatrice avant chaque dosage, afin de voir quelle est parmi les doses susceptibles de produire l'hémolyse celle qui la produira sous le plus petit volume.

Nous remarquerons ici : 1° qu'il est très possible que le défaut d'hémolyse par excès de sérum alexique soit dû au pouvoir empêchant des substances colloïdes du sérum lui-même plutôt qu'à l'excès d'alexine.

2° Que dans les applications pratiques de la réaction de fixation et particulièrement dans la réaction de Wassermann, on doit utiliser inversement une dose minimum d'alexine et une dose maximum d'hémolysine.

DEUXIÈME PARTIE

Quand le fait qu'on rencontre est en opposition avec une théorie régnante, il faut accepter le fait et abandonner la théorie, lors même que celle-ci, soutenue par des grands noms est généralement admise.

CLAUDE BERNARD.

Introduc. à l'Étude de la médecine expérimentale.

ÉTUDE DES VARIATIONS DES POUVOIRS ALEXIQUES DES SÉRUMS

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

De très nombreuses études ont été faites sur le dosage de l'alexine ; elles paraissent déconcertantes au début, tant les résultats obtenus sont différents. Les uns, ont étudié l'alexine du sérum en physiologistes, d'autres en cliniciens, afin d'en retirer des indications diag-

nostiques, pronostiques et thérapeutiques, d'autres, en biologistes n'ayant en vue que la nature et l'origine de l'alexine. Mais les modes de dosage sont parfois si fantaisistes et peuvent être soumis à des critiques si sévères qu'il n'est pas étonnant que nous ayons des divergences dans les conclusions. Aucune œuvre d'ensemble n'a été faite sur l'étude des variations des pouvoirs alexiques des sérums en général.

Goussew en Russie (1) a étudié surtout les sérums pathologiques afin de trouver dans les variations du pouvoir alexique des indications pronostiques.

En France, Jousset et Paraskévopoulos, dans un article paru à la société de biologie de 1909. « De la variabilité du complément et des causes d'erreurs dans le syphili diagnostic » ont fait un essai d'étude générale, mais ce n'est là qu'un article très bref qui mériterait d'être développé.

Par contre de nombreuses études de détails ont été faites un peu partout et en particulier des recherches sur la valeur du pouvoir alexique dans la tuberculose. Toutes ont été dirigées en vue d'arriver à une réaction de fixation dans le sang et l'urine des tuberculeux.

C'est à Calmette et à l'école de Lille ainsi qu'à la thèse de Biot (de Lyon) (2) que nous devons les meilleurs travaux sur la question.

D'autres recherches ont été faites dans la syphilis par Bertin en vue des applications du Wassermann.

(1) Thèse de Cazan.

(2) Thèse de Lyon 1914.

En Allemagne, de très nombreuses publications ont paru sur cette question. On y trouve les choses les plus contradictoires, c'est à croire que les journaux et les sociétés scientifiques allemandes admettent sans contrôle, sans aucun discernement ni aucune critique n'importe quels travaux. La difficulté est surtout grande quand il s'agit de comparer entre eux les résultats obtenus. Les techniques sont si variables, que pas un auteur n'emploie la même, et le dosage de l'alexine correspond pour chacun à une idée différente. Les uns, appellent alexine le pouvoir hémolytique tout entier, les autres apprécient les degrés d'hémolyse avec des échelles colorimétriques, absolument différentes (Hémoglobininètre de Talqwis, échelle de Vernes, hémomètre Fleischel Mischer). Il importe donc, tout d'abord, de fixer une technique rigoureuse permettant à chaque lecteur de bien saisir ce dont il s'agit.

Nécessité de ne pas confondre pouvoir hémolytique et pouvoir alexique

Lorsqu'on met en présence du sérum humain frais des globules de mouton par exemple, deux éléments agissent pour produire l'hémolyse : l'alexine du sang humain et l'hémolysine humaine antimouton. Or on sait que cette dernière existe et qu'elle existe même en certaine quantité puisque des auteurs l'ont employée dans la réaction de Wassermann.

Si l'on veut doser uniquement l'alexine il convient de se mettre dans des conditions telles que la sensibilisatrice antimouton n'ait aucune action. Il faut par exemple, choisir des globules qui n'aient pas de sensibilisatrice correspondante dans le sang humain. Nous emploierons donc dans nos expériences des globules humains, de telle sorte que à l'hémolysine artificielle dont nous nous servons, ne vienne pas s'ajouter une hémolysine naturelle qui fausserait les résultats.

Pour le dosage dans le sérum des animaux, cobaye ou lapin, cette cause n'intervient pas et nous pouvons nous servir de globules de moutons.

CHAPITRE I

TECHNIQUE DU DOSAGE DE L'ALEXINE

Deux grandes techniques sont employées :

1^o Procédé de la goutte.

2^o — du centimètre cube.

Procédé de la goutte

Sir A.-E. Wright, nous dit Biot, dans ses laboratoires de Saint-Mary's Hospital, emploie pour doser l'alexine des sérums, le procédé de la goutte qui présente l'avantage, selon lui, d'employer très peu de sérum du malade et de permettre des dosages très exacts.

C'est dans des pipettes capillaires que Wright prélève le sang de ses malades. Il le fait généralement après une simple piqûre au bout du doigt et ne se heurte pas à des refus de leur part. Il emploie toujours la

même pipette pour le même dosage afin de ne pas avoir de variations dans le volume de la goutte. Il ajoute ensuite de l'eau physiologique pour ramener tous les tubes au même volume.

Biot a employé simultanément le procédé de la goutte et celui du dosage avec des pipettes graduées au $1/10$ de cm^3 et n'a jamais constaté de différences entre les résultats des deux procédés, aussi bien pour les mesures des pouvoirs alexiques, que pour la réaction de Wassermann.

Procédé à la pipette Levaditi

Nous avons employé dans les recherches qui suivent les pipettes de Levaditi graduées au $1/10$ de cm^3 . Nous allons exposer notre technique.

Préparation du système hémolysable

- 1° Globulés rouges.
- 2° Sérum hémolytique.
- 3° Sérum dont on veut mesurer le pouvoir alexique.

1° Globules rouges.

Comme nous l'avons dit plus haut, nous employons pour nos recherches sur les sérums humains, les globules rouges humains et pour nos recherches sur les sérums des animaux des globules rouges de mouton.

a) *Globules rouges humains.* — On recueille le sang par ponction veineuse dans un tube ou un ballon. — Aussitôt le sang recueilli, on l'agite pour le défibriner. Au bout de quelques minutes le sang est parfaitement limpide, toute la fibrine a été fixée par les perles de verre. On chauffe ensuite ces globules à 56° pendant $3/4$ d'heure pour détruire l'alexine du sang humain.

On peut aussi laver les globules, pour cela on met du sang défibriné dans un tube à centrifuger. On marque d'un trait le volume total du sang. On centrifuge. Les globules vont au fond, on décante, on lave avec du sérum physiologique à 8/1000. On agite, on centrifuge à nouveau et ainsi de suite jusqu'à ce que l'eau physiologique ne soit plus du tout teintée de plasma.

Ces globules sont débarrassés de l'hémolysine du plasma, on ramène ensuite au volume initial avec du sérum physiologique, on agite et on peut s'en servir.

b) *Globules de mouton.* — On recueille le sang de mouton à l'abattoir après ouverture de la carotide du mouton on emploie toujours du sang frais. On défibrine dans un ballon par agitation, avec des perles de verre. On chauffe à 56° et on lave comme précédemment.

Préparation du sérum hémolytique

a) *anti-humain.*

Le sérum hémolytique est un sérum qui contient une sensibilisatrice anti-humaine, pour cela on prend un

lapin (ne pas le prendre trop jeune, au-dessous de trois mois, nous verrons plus loin pourquoi) et on le prépare de la façon suivante :

On prélève aseptiquement au moyen d'une seringue de 10 à 20 cc. dans la veine du pli du coude d'un homme une certaine quantité de sang et on l'injecte instantanément avant sa coagulation dans le péritoine du lapin. On peut faire cette injection sous la peau du lapin, mais la préparation du sérum est alors plus lente.

On fait une première injection de 5 cc. environ, on fait ainsi quatre injections à intervalle d'une semaine l'une de l'autre :

La première, de 5 cc. environ,

La deuxième, de 6 cc. —

La troisième, de 7 cc. —

La quatrième, de 10 cc.

Rémy (1) conseille de faire quatre injections seulement, car pour le lapin, le pouvoir hémolytique du sérum atteint un maximum après la quatrième injection et diminue ensuite.

Quelques jours après on prélève sur le lapin, 20 cc. de sang environ par ponction du cœur.

Ponction du cœur.

Pour cela on fixe solidement le lapin sur une planchette, on rase la région précordiale, on lave à l'alcool et on enfonce l'aiguille où l'on sent le mieux le battement de la pointe. Nous avons remarqué personnelle-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906,

ment que le point le plus favorable à cette ponction était situé sur une ligne horizontale partant du creux de l'aisselle et allant vers le sternum. On pique environ à l'union du tiers interne et des deux tiers externes et obliquement, l'aiguille se dirigeant en dedans, on fixe ainsi le cœur contre la plèvre médiastine et la ponction est plus facile que lorsque le cœur fuit devant l'aiguille. On aspire avec une seringue et on retire ainsi de 15 à 20 cc. de sang. On laisse le caillot se former, on recueille le sérum, on le chauffe pour l'inactiver à 56° pendant 3/4 d'heure. On le laisse à la glacière et on le dose.

b) *Sérum antimouton*. — On procède exactement de la même façon pour le sang de mouton.

Dosage du sérum hémolytique

On fait des dilutions croissantes de ce sérum, dilutions au 1/10 — 1/20 — 1/50 — 1/100 — 1/200.

On prend 2/10 de centimètre cube de chacune de ces solutions et on les met en présence de 2/10 de centimètre cube de globules rouges de mouton ou de globules rouges humains chauffés ou lavés et dilués au 1/10.

On opère en présence d'alexine en excès (ici sérum frais de cobaye dilué de moitié).

Nous employons généralement 2/10 de cc. d'alexine de cobaye, cela suffit. On voit alors quelle est la plus grande dilution qui produit l'hémolyse complète des globules rouges. On dilue le reste du sérum au taux de cette dilution, la plus forte.

On répartit ensuite le sérum dans des ampoules scellées, on le conserve dans un endroit frais jusqu'au moment de s'en servir.

Le sérum à examiner

Nous avons examiné des sangs de cobayes, des sangs de lapins et des sangs humains.

Nous prélevons le sang de cobaye par ponction directe du cœur, pour cela nous employons la technique exposée plus haut à propos du lapin et nous laissons ce sang environ 6 à 7 heures au frais avant de l'employer. Nous verrons tout à l'heure pourquoi.

Pour le sérum humain, nous recueillons le sang, soit par ventouses scarifiées, soit par ponction veineuse.

Nous laissons déposer le caillot, environ 6 à 7 heures. Si ce caillot n'est pas parfaitement retractoré au bout de ce temps, nous centrifugeons.

Les prélèvements sont faits pour chaque expérience dans les mêmes conditions. Dans les cas pathologiques, quand le malade est à l'hôpital, le sang est prélevé environ 4 h. après le repas parce que la digestion influe sur le pouvoir alexique (Goussew). Le malade doit être au repos depuis un certain temps, à cause de l'influence de la fatigue (Joussel). Le sang peut aussi être prélevé chez un malade à jeun entre 8 et 9 heures du matin.

Technique du dosage proprement dit :

Nous diluons d'abord le sang de mouton chauffé ou lavé, au 1/10 nous faisons ensuite un dosage préalable de l'hémolysine en présence d'un excès d'alexine pour voir quelle est la dose minimum d'hémolysine à employer nous refaisons ce dosage afin de vérifier le titre de notre hémolysine qui peut avoir légèrement varié et nous employons la dose minimum pour les raisons que nous avons signalées ci-dessus. Pour mesurer le pouvoir alexique du sérum de cobaye nous employons une dilution de ce sérum au 1/20 et nous procédons de la façon suivante :

Dans une série de tubes, 1, 2, 3, 4, 5, etc. nous mettons dans le premier 1/10 de cc. d'alexine diluée au 1/20 dans le 2^e, 2/10 dans le 3^e 3/10 et ainsi de suite. Dans tous nous ajoutons 2/10 ou 3/10 de cc. d'hémolysine suivant le titrage, 2/10 de cc. de globules rouges dilués au 1/10 et chauffés.

On complète à 3 cc. avec du sérum physiologique.

Tubes.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Alexine	1 — 10	2 — 10	3 — 10	4 — 10	5 — 10	6 — 10	7 — 10	8 — 10	9 — 10	10 — 10
Hémolysine	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10
Globules rouges	2 — 10	2 — 10	2 — 10	2 — 10	2 — 10	2 — 10	2 — 10	2 — 10	2 — 10	2 — 10
Eau physiologique.	24 — 10	23 — 10	22 — 10	21 — 10	20 — 10	19 — 10	18 — 10	17 — 10	16 — 10	15 — 10

On met à l'étuve pendant $1/2$ heure.

Pour les sérums humains, nous ne diluons pas les sérums, nous en employons $1/10$, $2/10$, $3/10$, $5/10$ de cc. Nous ajoutons des globules humains dilués au vingtième, de l'hémolysine anti-humaine dosée au moment même de l'employer on complète à 3 cc. avec du sérum physiologique et on porte à l'étuve à 37° .

On lit ensuite les résultats ; pour cela on centrifuge les tubes et l'on évalue la quantité de globules hémolysés à l'aide d'une méthode colorimétrique qui nous est spéciale.

Échelle colorimétrique

Les différentes méthodes colorimétriques employées sont : l'échelle de Talqwist, l'hémomètre de Fleischel-Mischer, l'échelle de Vernes.

M. Bergeron a pensé que les méthodes qui employaient des colorants chimiques, ne pouvaient absolument pas servir à mesurer un colorant organique comme l'hémoglobine.

De fait, ces couleurs sont tout à fait dissemblables de celles du sang humain et aucun terme de comparaison ne peut exister entr'elles. M. Bergeron a eu alors l'ingénieuse idée de faire une échelle en employant l'hémoglobine du sang elle même. Ce sang n'est pas quelconque, mais c'est le sang même qui doit servir à la réaction, l'échelle varie donc avec les différences de coloration des sangs employés. On se sert pour cela

de la dilution de sang au 1/10 ou au 1/20 employée précédemment dans les expériences, Dilution A. On la dilue encore au 1/5 ou au 1/10 de telle sorte que 1 cc. de cette dilution B contienne autant de globules rouges que 2/10 de cc. de la solution A.

On constitue ensuite l'échelle de la façon suivante :

Dans le premier tube on met 1/10 de cc. de globules rouges de la solution B. Dans le 2^e tube 2/10 et ainsi de suite. Dans tous les tubes on ajoute de l'alexine et de l'hémolysine en quantité suffisante comme pour les dosages précédents et on complète à 3 cc. avec du sérum physiologique.

Voici, comme exemple, un tableau employé dans une de nos réactions :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Globules rouges. — Dilution B.	1 — 10	2 — 10	3 — 10	4 — 10	5 — 10	6 — 10	7 — 10	8 — 10	9 — 10
Alexine	1 — 10	1 — 10	1 — 10	1 — 10	1 — 10	1 — 10	1 — 10	1 — 10	1 — 10
Hmolysine	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10	3 — 10
Eau	25 — 10	24 — 10	23 — 10	22 — 10	21 — 10	20 — 10	19 — 10	18 — 10	17 — 10

On porte à l'étuve pendant 1/2 heure tout a hémolysé.

On a aussi des colorations qui sont de même ordre et de même espèce que celles à évaluer et qui leur sont absolument comparables.

D'après la teinte des tubes, on dit qu'il y a 10 o/o, 20 o/o, 30 o/o, etc. de globules hémolysés dans les tubes 1, 2, 3, etc.

Il nous semble que ce procédé est infiniment préférable à celui qui emploie comme colorants des colorants artificiels (1).

(1) Cette échelle peut servir aussi pour la réaction de Wassermann. Pour que les teintes soient tout à fait identiques aux teintes de la réaction, on ajoute de l'antigène dans tous les tubes et un mélange de plusieurs sérums de teintes très différentes.

CHAPITRE II

ÉTUDE DES VARIATIONS PROPREMENT DITES

Nous publierons ici non seulement le résultat de nos recherches personnelles (32 sérums de cobayes, 10 sérums de lapins et 188 sérums humains) mais encore les résultats intéressants que nous avons rencontrés dans la littérature médicale.

PLAN

Variations de l'alexine

In Vitro	{	Vieillessement, dessication.
		Chaleur.
		Agitation.
		Oxygène.
		Rayons ultra-violet.
		Venin de cobra.

In Vivo	Chez les animaux		Cobaye, lapin, rat, poule.
			Gestation.
			Lactation.
			Fatigue.
			Point de l'organisme où est prélevé le sang.
	Chez l'homme	Sain	Sexe.
			Age, digestion, lactation.
			Fatigue anaphylaxie.
			Médication.
		Pathologique	Tuberculose.
			Maladie de foie.
			Diabète.
			Syphilis, Cancer.
			Affect. aiguës.
			Paludisme.
			Eclampsie, etc.

CHAPITRE III

VARIATIONS DE L'ALEXINE IN VITRO

Influence du vieillissement et de la dessiccation

L'alexine varie notablement in vitro ; on a remarqué, et nous avons constaté nous-même bien souvent que le pouvoir alexique diminue considérablement pendant les premières heures, puis il diminue de moins en moins pour devenir sensiblement stable au bout d'un certain temps. C'est pourquoi l'on a conseillé de laisser l'alexine à la glacière avant de s'en servir afin de n'avoir pas de modifications sensibles au cours de la réaction de Wassermann par exemple.

Nous avons mesuré le pouvoir alexique après 6 h., après 24 h., après 48 h. Voici une expérience obtenue.

Clinique Tarnier. D..., Femme enceinte à termé.

Après 6 heures

Quantités de sérums	1/10	—	2/10	—	3/10
Degré d'hémolyse			totale	totale	totale

Après 24 heures

Quantités de sérums	1/10	—	2/10	—	3/10
Degré d'hémolyse	0	—	20/100	—	pas d'hémolyse

Après 48 heures

Quantités de sérums	1/10	—	2/10	—	3/10
Degré d'hémolyse					aucune hémolyse

Massol et Grysez (1) ont remarqué que le sérum frais de cobaye employé comme alexine dans la réaction Bordet-Gengou, s'atténue de plus de moitié pendant la première heure quand on le dilue au 1/20. La grandeur de cette atténuation varie beaucoup suivant les sérums; d'après ces auteurs cette variation ne dépend ni de la température jusqu'à 37°, ni de la dilution quand elle ne dépasse pas le 1/40. Mais elle dépend seulement du temps de conservation de cette alexine.

Voici les chiffres qu'ils donnent :

Après trois jours, valeur diminuée de 25 o/o; après neuf jours 75 o/o; après seize jours 85 o/o. Ce qui revient à dire, qu'au bout de 16 jours, l'activité alexique est à peu près fixe et égale à 10 ou 15 o/o de sa valeur primitive.

Pratiquement, un sérum ayant dépassé trois jours n'est plus utilisable.

(1) Institut Pasteur de Lille. CR, Soc. Biologie, T. LXVIII, 9 avril 1910, p. 588.

Ils concluent de ces recherches, que vu cette atténuation, il est nécessaire de doser chaque fois le pouvoir alexique des sérums dans la réaction Bordet-Gengou.

Influence de la dessiccation

La dessiccation semble être un moyen de conservation de l'alexine. Elle donne une baisse brusque notable du pouvoir alexique au début.

Toujours d'après les recherches de Massol et Grysez (1) après dix jours, la valeur du pouvoir alexique est sensiblement constante et égale à 80 ou 90 o/o de l'activité initiale.

On a cherché, par plusieurs autres moyens, d'empêcher cette baisse du pouvoir alexique. Massol et Novackzinski (2) ont essayé la filtration comme moyen de conservation. Ils pensaient que la séparation de la sensibilisatrice empêcherait la diminution du pouvoir alexique. Mais les résultats sont douteux. D'autres ont laissé le sérum séjourner sur le caillot ; on a prétendu que dans ces conditions le sang s'enrichissait en alexine. Cet enrichissement, selon ces auteurs, serait dû à la destruction des leucocytes (F. C. Gay et J.-B. Ayer). Noguchi et Bronfenbrenner ont remarqué que parmi les sérums qui ont été séparés du caillot au bout de 24 h.,

(1) Influence du vieillissement et de la dessiccation sur la conservation de l'alexine de cobaye. CR. Soc. Biologie T. LXVIII, 14 mai 1900, p. 825.

(2) Soc. Biol. 1910, T. II, p. 430.

le plus actif a donné un chiffre 2, 66 fois plus fort que le plus faible : et, opérant sur des sérums ayant séjourné 36 heures sur leur caillot, ont remarqué que la différence s'était accentuée, car, selon ces auteurs, les sérums après séjour sur le caillot, sont les uns, plus actifs, les autres, plus faibles, sans qu'intervienne aucune règle fixe.

On a essayé d'autres procédés de conservation de l'alexine in vitro. On a remarqué que la concentration du liquide agissait aussi sur sa conservation. C'est dans ce but que Massol et Novackzinski (1) ont conseillé d'ajouter au sérum frais 1/10 de son volume d'eau salée saturée pour augmenter sa concentration.

On peut aussi ajouter du bicarbonate de soude qui alcaliniserait le milieu.

On a proposé également d'ajouter du fluorure de sodium. Ce procédé a été préconisé par plusieurs auteurs comme donnant de bons résultats.

Influence de la chaleur

On sait que l'alexine est détruite à 56° ou plutôt dissociée. Elle se conserve mieux à une température basse, mais suivant Fraser et Gurd le sérum est d'autant plus riche en alexine que la température se rapproche plus de celle de l'organisme. D'après ces auteurs, il faut plus

1) CR. Soc. Biologie T LXIX p. 430.

d'ambocepteur quand on opère à 20° qu'à 37° (1).

Mais par contre, à une température inférieure à 37° le complément est plus stable. Jacoby et Schülze (1902) sont arrivés à inactiver un sérum par l'agitation en 1 h. 1/2 à 37°. Tandis qu'à + 16 une agitation de 2 h. est restée sans effet. Pour Noguchi et Bronfenbrenner (1911) il faut 6 h. à 37° pour amener cette inactivation. Un jour entier ne provoque qu'une destruction insignifiante à 10° tandis qu'à + 55 une agitation de 30 minutes réduit l'alexine au 1/40 de son pouvoir.

Influence de l'agitation

C'est à Dufourt, de Lyon, travaillant dans le laboratoire du professeur Paul Courmont, que nous devons les meilleures études sur l'influence de l'agitation.

La destruction de l'alexine par l'agitation est un fait nouveau, intéressant; quelques auteurs étrangers, Jacoby, Schülze, Zeissler, Stümer, Schölze, Noguchi étudient cette question séparément et arrivent à des résultats absolument différents. Dufourt (1) a essayé d'inactiver du complément de cobaye, de chien, de lapin et d'homme.

Il s'est servi pour ses expériences d'un agitateur extrêmement puissant (agitateur électrique de MM. Arloing et Courmont, donnant deux cents secousses par minutes. L'agitation se fait dans tous les sens.

(1) Variations in the complément content of sérum and plasma. *Journal of Infect. diseases*. T. XI, sept. 1912, p. 225.

(1) Thèse de Lyon, 1912.

L'auteur a remarqué qu'il fallait à l'air au moins 4 heures pour inactiver un sérum de cobaye et encore le fait est rare, il faut généralement davantage, il y a de grandes variations individuelles.

Il faut un peu moins de temps pour inactiver le sérum de chien et de lapin. L'auteur a étudié aussi l'inactivation sur des malades hémophiles, sur des urticairiens et a trouvé qu'il fallait plus de temps, de 4 à 7 heures.

L'inactivation est d'autant plus rapide que le nombre de secousses est plus grand. Nous avons vu aussi plus haut que l'inactivation est d'autant plus rapide que la température est plus élevée.

Enfin un 3^e facteur très important intervient, l'oxygène est un agent nécessaire à l'inactivation.

Dufourt a agité trois ballons contenant du sérum. Dans l'un on avait fait le vide, dans le 2^e enfermé de l'air, dans le 3^e de l'oxygène.

Dans le 3^e l'inactivation était complète en 3 heures, dans le 2^e en 6 heures tandis que dans le 1^{er} aucune inactivation n'avait eu lieu. En présence d'un gaz inerte comme l'azote pas d'inactivation.

Le rôle inactivant de l'oxygène semble donc être démontré.

Par l'agitation on oxygène le liquide. C'est peut-être pour ce motif que l'agitation inactive le sérum.

Influence des rayons ultra-violets et des rayons radifères

Les rayons radifères et les rayons ultra-violets ont

aussi le pouvoir d'inactiver, sinon complètement, du moins en partie, les sérums frais de cobaye par exemple. Baroni et Jonesco (1) ont fait des recherches sur le sérum de cheval (1910).

Paul Courmont, Nogier et Dufourt en 1913 (2) ont cherché l'action des rayons ultra-violet sur des sérums frais d'homme ; pour cela, ils ont exposé ces sérums dans des tubes de quartz devant une lampe de Kromayer à vapeur de mercure pendant quelques heures et sont arrivés aux conclusions suivantes :

1° Cette exposition fait perdre au sérum une grande partie de son pouvoir alexique.

2° Cette disparition est d'autant plus complète que la couche de sérum est plus mince. (Tourner).

3° Cette disparition s'effectue mieux dans l'air que dans l'azote.

Inactivation par le venin de cobra

L'inactivation d'un sérum peut encore être obtenue par des venins de cobras. De nombreuses recherches ont été faites sur cette question ; celles de L. Omorokow (3) par exemple mais ces recherches ont été surtout faites à l'étranger et ne sont pas encore terminées.

(1) CR. Soc. Biologie 1910.

(2) CR. Soc. Biologie 1913, T. LXXIV, p. 1152.

(3) Zeitschrift für Immunitäts I, Origin. IX, p. 285.

CHAPITRE IV

VARIATIONS DE L'ALEXINE IN VIVO

L'alexine varie aussi dans l'organisme lui-même, aucune règle fixe n'a pu être établie dans ces variations, cependant, on a remarqué que dans certains états physiologiques et pathologiques, l'alexine variait toujours dans le même sens.

Chez les animaux

L'alexine est en quantité variable dans le sang des différents animaux. Nous avons vu plus haut que Bordet notamment admettait la pluralité des alexines animales. Pour lui, l'alexine de cobaye, comparable à celle de lapin, est absolument différente de l'alexine de poule par exemple.

On a remarqué que certains sérums étaient très

riches en alexine, alors que d'autres en étaient presque dépourvus.

Chez le cobaye, par exemple, le pouvoir alexique du sérum est assez élevé, c'est pourquoi on se sert de l'alexine de cet animal, pour la plupart des réactions de fixation.

Nous avons remarqué dans nos expériences qui confirment celles de Kotzevaloff, que l'alexine de cobaye était environ 20 fois plus active que l'alexine humaine, dans les mêmes conditions de temps, en présence de la même quantité de sensibilisatrice et de globules rouges.

Il faut environ 1/10 d'alexine de cobaye diluée au 1/20, pour produire le même effet que 1/10 de cc. d'alexine humaine moyenne non diluée.

D'autres ont prétendu que l'alexine de cobaye était beaucoup plus active encore, (60 fois plus active que l'alexine humaine). Ce chiffre nous semble excessif.

L'alexine de cobaye elle-même est susceptible de varier dans des limites assez étendues. Elle varie d'un cobaye à l'autre, et même chez le même cobaye.

Nous avons examiné 32 sérums de cobayes et voici quelques résultats de nos recherches, choisis parmi les plus intéressants :

1° L'alexine de cobaye est environ 20 fois plus active que l'alexine humaine et elle varie d'un cobaye à l'autre. (Voir la technique exposée plus haut).

Sérums de cobayes mâles dilués au 1/20						Sérums humains mais non dilués		
A						S... homme 55 ans Tabès.		
Quantité de sérum à examiner	1	2	3	4	5	1	2	3
	10	10	10	10	10	10	10	10
Degré d'hémolyse o/o	35	80	90	95	Totale	0	80	Totale
B						R... Aortite syphilis ancienne		
Quantité de sérum	1	2	5	10		1	2	3
	10	10	10	10		10	10	10
Degré d'hémolyse	10	50	80	Totale		20	70	Totale
C						M... Cataracte, homme.		
Quantité de sérum	1	2	5	10		1	2	3
	10	10	10	10		10	10	10
Degré d'hémolyse	10	60	90	Totale		0	60	80
D						D... ethylisme homme		
Quantité de sérum	1	2	3	5	10	1	2	3
	10	10	10	10	10	10	10	10
Degré d'hémolyse	20	65	80	To.	Totale	10	60	90
E						F... femme normale		
Quantité de sérum	1	2	3	5	10	1	2	3
	10	10	10	10	10	10	10	10
Degré d'hémolyse	10	50	80	90	Totale	10	90	Totale
F						P... homme normal		
Quantité de sérum	1	2	3	5		1	2	3
	10	10	10	10		10	10	10
Degré d'hémolyse	20	30	80	80		60	70	70 etc

2° L'alexine varie chez le même cobaye.

Si nous mesurons l'hémolyse produite par le sérum du même cobaye, voici les résultats auxquels nous arrivons à une semaine de distance :

A										
Quantité de sérum		2	3	4	5	6	7	8	9	10
		10	10	10	10	10	10	10	10	10
Degré d'hémolyse		80	80	90	90	tot.	tot.	tot.	tot.	tot.

Après une semaine :

	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Quantité de sérum	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$
Degré d'hémolyse	10	20	25	30	40	70	70	80	90

D'autres sérums hémolysant la première semaine au 1/20, hémolysent la semaine suivante au 1/10 seulement.

B

	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Quantité de sérum	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$
Degré d'hémolyse	80	80	90	90	tot.	tot.	tot.	tot.	tot.

Après une semaine :

	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Quantité de sérum	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$	$\frac{10}{10}$
Degré d'hémolyse	40	50	50	60	80	90	tot.	tot.	tot.

Ces chiffres sont choisis parmi les chiffres extrêmes.

Pour Trinchèse (1) sur 100 cobayes, la quantité d'alexine nécessaire pour produire l'hémolyse complète, varie de 0,025 à 0,1 cm³.

Pour Desmoulières (2), en opérant avec les mêmes doses d'antigène et d'hémolysine, certains sérums de cobaye devront être utilisés à la dose de 0 cc. 1 de la dilution 25/75 par exemple, tandis que pour d'autres, la dose nécessaire est de 0,1 ou 0,15 de sérum dilué à 40/60.

Nous n'avons pu faire aucune remarque sur l'influence de la digestion, les cobayes étant perpétuellement en état de digestion. D'après la plupart des au-

(1) Berliner klinik woche, 7 oct. 1912.

(2) Paris méd. 1915, p. 173, t. 15.

teurs, la *digestion*, la *lactation*, la *gestation* agiraient toutes dans le même sens pour diminuer l'alexine du sérum.

Rauque, Serez et Vaissières (1) signalent qu'ils ont fait la réaction de Wassermann avec des sérums de cobayes pleines ou en lactation et qu'ils ont constaté que la majorité des réactions était positive. L'absence d'hémolyse serait due à l'insuffisance d'alexine.

Desmoulières rappelle aussi que chez les cobayes pleines ou en lactation, le sérum est à peu près dénué de toute activité complémentaire et que leur sérum est inutilisable.

Nous ne sommes pas arrivés aux mêmes résultats dans nos recherches. Certaines cobayes femelles pleines ont une activité alexique tout à fait normale ou légèrement diminuée.

Voici les résultats de quelques-unes de nos recherches :

A. — Activité alexique d'un cobaye moyen :

Quantité de sérum.	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Degré d'hémolyse..	80	80	90	90	70	90	Totale	Totale	Totale

Cobayes femelles probablement pleines :

A' Quantité de sérum....	1	2	3	4	5	6	6	8	9
	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Degré d'hémolyse.....	10	20	30	40	50	60	65	90	Totale

(1) CR. Soc. Biolog., t. LXXII. p. 1105.

B' Quantité de sérum.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Degré d'hémolyse....	30	40	50	60	60	60	90	Totale	Totale
C' Quantité de sérum	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Degré d'hémolyse	30	30	50	55	55	50	40	50	40
D' Quantité de sérum....	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Degré d'hémolyse	30	30	40	50	50	60	60	60	50

Chez un même cobaye, le pouvoir alexique varie encore suivant que le sang est prélevé après une période de fatigue ou de repos.

L'alexine augmente après une période de fatigue (Jousset).

La richesse du sang en complément varie encore suivant le point de l'organisme où l'on a prélevé le sang. MM. Ferré et Mauriac constatent que le sérum du cœur droit, est moins riche en alexine que celui du cœur gauche, qu'on rencontre plus d'alexine dans la veine sus-hépatique que dans la veine cave, et ceci est logique si l'on admet l'origine hépatique de l'alexine (1).

L'alexine diminue chez le cobaye anaphylactisé pour le sérum de cheval.

Nadejde (2) montre que la teneur du sang en alexine

(1) Il est assez facile, en effet, de se rendre compte après une ponction du cœur du cobaye, si l'on est dans le cœur droit ou le cœur gauche, la couleur des deux sangs est absolument différente et la confusion n'est pas possible.

(2) Soc. Biol. 2 février 1915, p. 288.

baisse au cours de la sensibilisation et peut même disparaître complètement du sérum.

Nous avons fait la même remarque chez le lapin qui nous a servi pour préparer notre sérum hémolytique anti-humain avant la sensibilisation :

	1	2	3	4	5	6	7	8
Quantités de sérums	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$	$\frac{4}{10}$	$\frac{5}{10}$	$\frac{6}{10}$	$\frac{7}{10}$	$\frac{8}{10}$
Degré d'hémolyse	30	40	50	70	70	80	90	tot.

Après la sensibilisation :

	1	2	3	4	5	6	7	8
Quantités de sérums	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$	$\frac{4}{10}$	$\frac{5}{10}$	$\frac{6}{10}$	$\frac{7}{10}$	$\frac{8}{10}$
Degré d'hémolyse	0	0	10	20	50	50	50	50

Cheval. — L'alexine du cheval est notablement plus faible que celle du cobaye (1).

Rat. — L'alexine du rat étudiée par Kolmer et Huy Tyau (2) est environ trois fois moindre que celle de cobaye. Le sérum de rat blanc est plus riche que celui de rat gris.

Oiseaux. — L'alexine est en très faible quantité dans le sang des oiseaux, c'est au point de vue de l'origine de l'alexine que MM. Jouan et Staub ont étudié l'alexine dans le plasma des oiseaux.

Selon ces auteurs le plasma, séparé d'une façon spéciale, contient autant d'alexine que le sérum du même animal.

Pour eux, l'alexine existerait donc bien dans le sérum pendant la vie.

(1) Breton, Inst. Pasteur de Lille.

(2) Concerning the fixability and activity in rat serum. Journal of medicin research, t. 28, p. 483.

À 1 cc. d'hématies de mouton à 5/100, on ajoute des quantités de sérum ou de plasma de poule — l'on complète à 3 cc. avec de l'eau physiologique — on porte au bain marie à 37° et on examine après 1/2 heure.

On voit que l'hémolyse est nette avec 0,1 de plasma ou de sérum et complète avec 0,6 de chacun de ces liquides.

Nicolau a dosé les anticorps hémolytiques chez la plupart des animaux domestiques.

Chez le chien. — 0 cc. 1 de sérum frais, hémolyse en 1/2 heure 1 cm³ d'une émulsion d'hématies de mouton à 2/100. Le sérum frais de chien hémolyse les érythrocytes d'âne le titre du sérum étant 1/3, 1/4 ; de chèvre 1/10 ; mouton 1/40.

Le contraire n'a pas lieu, c'est-à-dire que les sérums d'âne, de chèvre, de mouton n'hémolysent pas les globules de chien qui sont très résistants.

Nicolau (1) établit les pouvoirs hémolytiques du sérum de plusieurs animaux domestiques. Nous ne reproduisons pas ici son tableau.

Lapin. — Il résulte de nos recherches personnelles, que toutes conditions égales d'ailleurs, l'alexine de lapin est environ 4 fois plus faible que l'alexine de cobaye.

Pour obtenir le même résultat d'hémolyse il faut employer une dilution 4 fois plus forte de sérum de cobaye. Nous diluons ce dernier au 1/20^e, le 1^{er} au 1/5^e.

(1) Nicolau sur les anticorps hémolyt. naturels chez les animaux domestiques. Travail du laboratoire des maladies contagieuses de Bucarest. École vétérinaire sup. Soc. Biol. T. LVIII, p. 902.

Voici quelques expériences :

Lapin sérum dilué au 1/10 et au 1/5.

A									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$
Degré d'hémolyse o/o									
Sérum dilué au 1/5	10	30	40	60	70	70	80	90	tot.
Sérum dilué au 1/10	0	10	30	30	40	40	50	50	50

B									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Quantités de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$
Sérum dilué au 1/5	10	60	60	60	70	80	90	tot.	tot.
Sérum dilué au 1/10	0	0	10	20	30	30	50	60	60

Tous les sérums suivants ne sont dilués qu'au 1/5.

C									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Quantités de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$
Degré d'hémolyse	70	80	90	95	tot.	tot.	tot.	tot.	tot.
D	80	90	tot.	tot.	tot.	tot.	tot.	tot.	tot.
E	30	30	40	50	70	80	90	tot.	tot.
F	30	40	40	50	50	50	60	60	65
G	50	60	80	90	80	90	90		
H	60	70	80	80	80	90	90	90	95

Enfin voici ce que nous a donné l'examen d'une femelle pleine, examen que nous pouvons rapprocher de celui des cobayes pleines (voir ci-dessus) et des femmes enceintes (voir ci-dessous).

Sérum à examiner.	2	3	5	9
	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$
Degré d'hémolyse.	30	60	70	Totale

On voit donc que là encore l'alexine y est contenue en quantité sensiblement normale.

CHAPITRE V

ÉTUDE DU POUVOIR ALEXIQUE DU SÉRUM HUMAIN.

Nous avons surtout été frappés de la faible teneur en alexine du sérum humain. Nous avons remarqué qu'après un séjour de plus de 24 heures, à la température du laboratoire, le sérum ne contenait plus qu'une très faible quantité d'alexine.

Cette même remarque avait été faite auparavant par Jousset, qui conseille, dans la réaction de Bordet, de ne pas substituer le sérum humain au sérum de cobaye, à cause de son extrême pauvreté en complément.

Dans plusieurs cas, l'alexine fait même complètement défaut.

D'après une statistique de Ronchèse, parue à la Société de biologie en 1917 ; sur 22 sérums examinés, 1 ne contenait pas de complément ; 4 en contenaient 0,02 soit moins du $\frac{1}{5}$ de la dose employée dans la technique usuelle de la réaction de Wassermann ; 3 en contenaient 0,03 ; 9 de 0,05 à 0,1 ; 3 de 0,10 à 0,20 ; 2 de 0,2 à 0,5.

Il nous semble même, d'après nos recherches personnelles, qu'il y a une plus grande quantité de sérums qui seraient totalement dénués d'alexine.

D'après René Besnard (1) tous les sérums contiendraient de l'alexine, il suffit, pour le constater, de la rechercher dans le plasma, aussitôt la sortie des vaisseaux ; par contre, dans 18 o/o des cas si le sérum lui-même ne contient pas de complément, il s'agit alors, non de sérums analexiques, mais de sérums décomplémentés.

Quoi qu'il en soit, sérums analexiques ou décomplémentés, le chiffre 18 o/o est à peu près celui que nous avons rencontré dans nos recherches.

Cette alexine humaine subit des variations chez l'homme sain et chez l'homme malade.

Chez l'individu sain, ces variations ne sont pas admises par tout le monde. Ainsi par exemple, pour Backmann et Jacobéus (2), l'ambocepteur seul varie, mais la quantité de complément est constante chez le même sujet et peu variable chez des sujets différents,

Cependant, nous pensons contrairement à cette opinion, que l'activité chez l'homme sain varie suivant :
Le sexe, c'est du moins l'opinion de Gay et Ayer (3), ces auteurs admettent que chez l'homme l'activité s'est trouvée dans 28 cas supérieure à celle de la femme. Elle varie *avec l'âge*. Chez *l'enfant* au-dessous de un an

(1) CR Soc. Biol. 23 mars 1918.

(2) CR Soc. Biol. T. LXVII, 23 oct. 1909, p. 415.

(3) The determination of the alexic activity of human blood serum. Journal of medicin. Res. T. XVII, p. 341.

le pouvoir hémolytique est très faible. M. Marfan fut frappé alors qu'il était au pavillon de la Diphtérie de la rareté des accidents sériques chez les tout jeunes enfants ; au-dessous de 6 mois, il est très rare qu'un enfant fasse une manifestation sérique. Cela tient selon lui à ce que l'enfant ne fabrique pas d'anticorps. On a démontré de même que les jeunes cobayes n'ont qu'à un faible degré la propriété de fabriquer des anticorps (1).

Nous avons pris, pour préparer notre sérum hémolytique, un jeune lapin de moins de deux mois. Le taux du sérum anti-humain, après 4 injections, était très faible. Il atteignait à peine le 1/10, alors qu'avec un lapin adulte, il atteint d'ordinaire le 1/150 ou même le 1/200.

On s'est demandé alors s'il n'en était pas de même pour l'alexine.

Détré et St-Girons ont mesuré le pouvoir hémolytique de 18 enfants âgés de 20 jours à 10 mois (2).

Voici la technique employée. Le sang est prélevé par ventouses scarifiées et mis en présence de doses croissantes 0.025 — 0.05 — 0.10 d'une dilution à 10/100 d'hématies de lapin dans du sérum physiologique.

Ils sont arrivés à ce résultat que le pouvoir hémolytique des enfants au-dessous de dix mois est extrêmement faible et d'autant plus faible que l'enfant est plus jeune. Chez trois d'entr'eux l'absence d'hémolyse fut totale. Ils se sont alors demandés si ce faible pouvoir

(1) Soc. de Pédiatrie, 1903, p. 183.

(2) Sur le pouv. hémoly. du sérum des Enfants en bas âge à l'égard des hématies de lapin. Applications à la méthode de Wassermann CR. Soc. biol. T. LXXII.

hémolytique tenait à l'insuffisance d'alexine. Ils ont constaté que l'alexine était en quantité suffisante pour réactiver un sérum chauffé d'adulte, et concluent que l'absence d'hémolyse provient surtout de l'absence de sensibilisatrice.

Les mêmes recherches ont été faites dans le sang du cordon ombilical après la naissance et ont abouti aux mêmes résultats.

Cependant la quantité d'hémolysine anti-lapin qui se trouve dans le sang d'un enfant au sein ne doit pas être bien considérable à moins de supposer que cette sensibilisatrice est héréditaire et qu'elle existe à la naissance ou qu'elle passe dans le lait maternel.

En face de l'opinion précédente nous trouvons la thèse contraire. L'alexine très faible au début de la vie augmente au cours de la vie extra utérine assez rapidement pendant les premiers mois, plus lentement ensuite, et cet accroissement est plus rapide chez l'enfant élevé au biberon que chez l'enfant élevé au sein.

Notre opinion basée sur nos expériences, malheureusement peu nombreuses, par suite de la grande difficulté d'avoir du sang d'enfants très jeunes, se rapproche de celle-là.

Nous avons 4 observations.

A. — *Enfant de 18 mois. Hydro cœphalie*

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	50	70	95

B. — *Enfant de 2 ans, périostite*

	1	2
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$
Degré d'hémolyse	50	80

C. — *Enfant de trois mois dont la mère est syphilitique*

	1	2	3
Quantités de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	30	60	80

D. — *Gommes syphilitiques chez un enfant de un an*

	1	2	3
Quantités de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	20	30	60

Nous remarquons que l'hémolyse est faible. Le chiffre le plus fort est 80 o/o, l'hémolyse n'a été complète dans aucun tube.

Nous faisons la même remarque dans le sang de onze cordons ombilicaux.

Voici les observations :

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
	Degré d'hémolyse		
A Femme normale à terme	0	50	totale
Maternité 1131			
B id (Tarnier)	0	10	50
C id Maternité 1137	0	0	30
D Avortement 5 mois, Boucicaut	0	10	40
E Femme normale Tarnier	0	0	20
F Femme syphilitique, Boucicaut	0	0	10

G	Femme à terme, Boucicaut	0	0	0
H	id Tarnier	0	0	0
I	id. Boucicaut	0	0	0
J	id. Enfant, Boucicaut	2920	20	40
	placenta 460			60
K	id. Enfant, Boucicaut	3000	50	80
	Placenta 550			Totale

L'alexine varie aussi suivant *la digestion*. Si l'on prélève du sérum d'un homme en pleine digestion, il est lactescent, il contient du chyle et une très faible quantité d'alexine. Dufourt signale ce fait dans sa thèse, Joltrain dans son livre sur les « Nouvelles méthodes de séro diagnostic ». Mais c'est surtout Goussew qui y attache une grosse importance. Backmann et Jacobens pensent au contraire que la digestion aurait peu d'importance sur le pouvoir alexique. Nous nous rallions cependant à l'opinion de Goussew qui nous semble être la plus exacte.

Chez les femmes *enceintes*, chez les *nourrices*, l'alexine disparaît presque dans le sang d'après l'opinion généralement admise. Nous ne partageons pas cet avis. Nous avons mesuré le pouvoir alexique dans 26 cas de grossesse à tous les âges. Et nous avons trouvé l'alexine à peu près normale chez les femmes enceintes. Voici le détail de nos expériences.

A Mme H..., Clinique Tarnier n° 39 à terme.

Quantités de sérum	1	2	3
	10	10	10
Degré d'hémolyse	20	70	95

B. F... Clinique Tarnier n° 36, grossesse de 8 mois.
Crises nerveuses, pas d'albumine.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	0	0	0

C. Mme S..., Clinique Tarnier, à terme, femme normale.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	70	Totale	Totale

D. Mme X..., Clinique Tarnier, à terme.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	60	Totale	80

E. Mme J... grossesse de 5 mois.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	20	Totale	90

F. Mme P..., n° 25, Clinique Tarnier, grossesse de 5 mois.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse		Totale	Totale

G. P... Maternité de Boucicaut, albuminurique à terme.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	0	90	Totale

H. D... Maternité de Boucicaut, femme à terme.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse		Totale	Totale

I. P..., à terme, Maternité de Boucicaut.

Quantité de sérum.	1	2	3
	10	10	10

Degré d'hémolyse., Totale Totale Totale

J. Mme C..., à terme.

Quantité de sérum.	1	2	3
	10	10	10

Degré d'hémolyse., 20 30 30

Nous voyons d'après ces expériences que l'hémolyse totale dans plusieurs sérums est à peu près normale dans tous les cas, sauf toutefois dans un cas de femme atteinte de crises nerveuses, où l'hémolyse a été nulle. Nous en concluons que l'hémolyse est moyenne chez les femmes enceintes, bien que l'opinion générale dise qu'elle est nulle.

Nous remercions M. le professeur Bar, qui a bien voulu nous autoriser à prendre dans son service à la Clinique Tarnier du sang de femmes enceintes, ainsi que des sangs provenant de cordons ombilicaux, et nous le prions de vouloir bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Jousset a montré que l'alexine augmente après une période *de fatigue*. Elle varie avec l'heure de la journée, variation probablement en rapport avec la fatigue.

Le taux de l'alexine est plus élevé le soir que le matin.

Elle varie avec *l'alimentation* avec la *médication*. On a remarqué que chez des individus absorbant de l'iode

ou du corps thyroïde, l'alexine augmente. (Travaux de Mlle Fassin).

Les injections intraveineuses de carbonate de soude augmentent la teneur du sérum en alexine (1).

On a aussi étudié le rôle antialexique de l'antiformine (Gildemeister).

Le salicylate de soude chez les rhumatisants non traités augmente le pouvoir alexique (2). On a fait jouer un rôle très important à l'alexine dans le choc *anaphylactique*. Pour Friedberger et Hartoch (3), l'alexine n'est pas étrangère au phénomène de l'anaphylaxie, si elle n'est pas l'unique cause du choc, elle en est du moins la principale. En effet nous avons vu plus haut que chez les animaux activement ou passivement anaphylactisés l'alexine baisse dans de notables proportions, mais si en ajoutant du sel marin on empêche l'alexine de diminuer dans le sérum on n'empêche pas le choc anaphylactique.

Nous signalons aussi les travaux d'Armand Delle sur les variations de l'alexine après le choc anaphylactique dans la séro anaphylaxie active et passive (4).

Après la mort, l'activité alexique semble fortement accrue dans les premiers jours tout au moins ; la théorie

(1) Communicat. de Weil et Dufourt à la Sloc. de biologie, 14 avril 1915, p. 802.

(2) Massol Minet Inst. Past. Lille. CR. Soc. Biol., nov. 1909.

(3) Zeitschrift für Immunitätsforsch. I. Origin. T. III, 27 octobre 1901, p. 588.

(4) Annale Inst. Past. 1912 p. 824.

leucocytaire voit dans ce fait le résultat d'une destruction en masse des globules blancs (1). F. Gay trouve aussi l'activité alexique des cadavres gardés à 0° sensiblement supérieure à ce qu'elle était compaarativement pendant la vie. Elle ne commence à s'atténuer qu'à partir du 3^e jour. Mais ce fait ne coïncide pas avec cette remarque que nous avons faite que chez le cadavre on trouve une beaucoup plus forte proportion de réactions de fixation que chez le vivant, la réaction de Wassermann ne peut donc pas être employée après la mort en vue d'un diagnostic retrospectif.

(1) Journal off médecin Research, T, XVII p. 341,

CHAPITRE VI

VARIATIONS DANS LES ÉTATS PATHOLOGIQUES

Si les variations des pouvoirs alexiques ont été parfois niées chez les individus sains, elles ont été admises par tout le monde dans les différents états pathologiques. On espérait par la mesure de ce nouveau facteur ajouter des indications diagnostiques et pronostiques à celles déjà fournies par le laboratoire, nous verrons dans quelle mesure ces espérances se sont réalisées.

Tuberculose

La question des variations du pouvoir alexique dans la tuberculose a été surtout très bien étudiée par l'École de Lille en particulier et dans la thèse de Biot (1). (Lyon).

(1) Thèse de Lyon 1914.

Goussew (1) d'une part, Jousset et Paroskevopoulos d'autre part, ont signalé dans la tuberculose une augmentation à peu près constante du pouvoir alexique. Keutzler (2), au contraire, trouve une diminution au cours de la tuberculose pulmonaire.

Breton, Massol, Minet ont remarqué que chez les tuberculeux fébricitants, le pouvoir alexique était augmenté, alors qu'il variait chez les autres de façon beaucoup plus irrégulière.

Biot partage l'avis de Massol et Breton mais non pas celui de Jousset et de Goussew et pense qu'on ne peut établir aucune comparaison entre un tuberculeux à la première période et un malade à la période terminale. Il a vu chez deux femmes à peu près du même âge atteintes toutes deux de cavernes pulmonaires, le pouvoir alexique être, d'après ses chiffres pour l'une — $1/6$, pour l'autre $+ 1/2$ la moyenne étant 1.

Il en conclut qu'il est impossible de tirer des résultats obtenus aucun élément de diagnostic, mais il attache au contraire avec Goussew une très grande importance au dosage de l'alexine quand il s'agit du pronostic à en tirer et cela découle naturellement de la conception qu'il a de l'origine de l'alexine. Selon lui, le foie est le grand producteur d'alexine. Il avait remarqué avec le Professeur Teissier que les tuberculeux qui avaient une

(1) Contribution à l'étude de la détermination quantitative des alexines dans les sérums humains. Thèse de Kazan 1902.

(2) Teneur du sang en complément dans les diff. formes de la tuberc. pulm. Berliner Klinik Woche 1905.

altération du foie évoluaient presque toujours vers une issue fatale. Biot a eu alors l'ingénieuse idée d'étudier de façon concomitante l'alexine du sang et la glycosurie phloridzique.

Chez les tuberculeux améliorés ou guéris le pouvoir alexique revient à la normale et la glycosurie phloridzique est positive. Il cite alors plusieurs observations très intéressantes où il montre que le réveil de la glycosurie phloridzique coïncide avec une augmentation du pouvoir alexique et une amélioration clinique. Il a étudié chez plusieurs malades l'évolution favorable de la maladie et les transformations humorales correspondantes.

Par contre chez les tuberculeux où la marche de la maladie est fatale, le contraste est saisissant, la baisse du pouvoir alexique coïncide avec l'absence de glycosurie phloridzique et les faits ont donné raison à cette manière de voir.

L'état de certains malades qui, cliniquement, ne semblaient pas très atteints, mais chez lesquels le pouvoir alexique était faible, s'aggrave subitement et la mort survient rapidement. Nous voyons que, d'après Biot, les variations du pouvoir alexique sont un élément de pronostic important car elles révèlent l'état du foie et que l'intégrité absolue du foie est nécessaire pour que le pronostic soit bon dans la tuberculose.

Biot a tiré de son étude sur les variations de l'alexine chez les tuberculeux, des déductions thérapeutiques. « La thérapeutique sera pathogénique ou ne sera pas », dit Bouchard. C'est ce que s'efforce de réaliser Biot,

quand il dit que ses recherches doivent guider le médecin, et il en tire des conclusions pratiques intéressantes.

Il faut assurer une activité alexique suffisante en soutenant l'effort du foie ou en réveillant ses fonctions que la maladie paralysait.

Plusieurs substances jouissent de la propriété de stimuler l'activité hépatique. Le bicarbonate de soude, par exemple. Dufourt a constaté que son ingestion augmentait l'alexine dans le sérum.

De même les extraits thyroïdiens, qui relèvent aussi le taux de l'alexine. (Travaux de Mlle Fassin et de Müller.)

Les injections de glycogène sont préconisées par Teissier, Rebatlu et Savonat.

Enfin, l'opothérapie hépatique est un adjuvant utile pour stimuler la fonction défaillante du foie.

Ces idées sont extrêmement intéressantes, nous espérons que Biot continuera ses recherches après la guerre. Nous lui empruntons deux observations que nous choisissons parmi les plus concluantes.

OBSERVATION XIII (Résumée) :

Ancien tuberculeux guéri.

Joseph G... forgeron, 27 ans, tuberculose pulmonaire en 1909, avec induration du sommet gauche. Début de ramolissement du sommet droit. Beaucoup de bacilles de Koch dans les crachats. Tuberculose laryngée, température 38° 39. Après dix-huit mois de traitement

augmentation de poids. La température se régularise à 37 5, le malade reprend son travail ; dix-huit mois après sa guérison, sa femme met au monde deux enfants bien portants alors que les précédents étaient tous morts de méningite tuberculeuse.

En janvier 1913, excellent état général ; enfin la glycosurie phloridzique est positive et le pouvoir alexique égal à + 1 chiffre normal.

OBSERVATION XXI (Résumé)

Tuberculose grave.

Marie B... fleuriste entrée le 24 novembre 1913 à la salle B Teissier n° 14, 27 ans, morte en janvier 1914.

Cliniquement tuberculose pulmonaire datant de 1901 avec hémoptysies, séjour à Hauteville, la malade se maintient dans un état relatif de santé jusqu'en 1912. En 1913, caverne du sommet droit. Induration du sommet gauche. Nombreux bacilles de Koch dans les crachats.

A la radioscopie obscurité du sommet droit et grosse chaîne ganglionnaire bilatérale. Température 38°. Pression artérielle 12. Foie volumineux débordant de trois doigts les fausses côtes.

Glycosurie phloridzique nulle. Pouvoir alexique —1/6.

La malade meurt quinze jours après sa sortie de l'hôpital.

Nous n'avons pas repris en détail les recherches de

Biot, nous avons eu pourtant l'occasion d'examiner quatre sérums de tuberculeux et les résultats que nous avons obtenus nous permettent de nous ranger de son avis. Deux tuberculeux en voie de guérison contenaient de l'alexine en quantité normale, deux gravement atteints n'en avaient qu'une très faible proportion.

P... 15 ans, adénopathie tuberculeuse.

	1	2	3	4	5
Quantités de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{4}$	$\frac{4}{10}$	$\frac{5}{10}$
Degré d'hémolyse	Totale	Totale	80	80	70

L... 30 ans, bronchite chronique.

	1	2	3	4	5
Quantités de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$	$\frac{4}{10}$	$\frac{5}{10}$
Degré d'hémolyse	Totale	Totale	Totale	90	90

Malades gravement atteints

C... aortite adénopathie. Tuberculose grave.

	1	2	3
Quantités de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	0	30	60

C... R... Tuberculose ancienne.

	1	2	3
Quantités de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	20	70	Totale

De même, un cas de péritonite tuberculeuse nous a fourni une faible quantité d'hémolyse.

X..., péritonite tuberculeuse.

1	2	3
$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
10	20	40

En résumé, dans la tuberculose pulmonaire le pouvoir alexique diminue considérablement. Mais ces variations sont en rapport avec l'état du foie. Dans les cas de tuberculose avec augmentation du pouvoir alexique le pronostic reste bon, au contraire si le pouvoir alexique diminue le pronostic doit être réservé ou mauvais.

Affection du foie

Il est très intéressant, après ce que nous venons de voir, d'étudier les variations du pouvoir alexique dans les affections du foie. Là encore ces variations coïncident avec l'absence de glycosurie phloridzique ou tout au moins, avec une diminution notable de cette fonction. C'est encore à la thèse de Biot que nous empruntons les observations suivantes :

OBSERVATION I. — *Cirrhose alcoolique* (Résumé).

A G..., manœuvre, entré le 22 novembre 1913 à la salle Saint-Augustin, n° 31, 38 ans.

Cliniquement, cirrhose avec ascite volumineuse (ponction 17 litres). Le liquide d'ascite, riche en grandes cellules vacuolaires, ne tuberculise pas le cobaye.

Rien aux sommets, pas de fièvre, alcoolisme mixte. Urines pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique très faible.

Pouvoir alexique — $\frac{1}{5}$.

OBSERVATION II. Cirrhose alcoolique (Résumé)

Jean M..., manœuvre, entré le 28 novembre 1913 à la salle St-Augustin.n° 14, 43 ans.

Cliniquement ethylisme. Cirrhose au début avec gros foie et ascite. Quelques rales muqueux aux poumons, pas de bacilles de Koch dans les crachats. Pas de fièvre ; urines, pas d'albumine.

Glycosurie phloridzique négative.

Pouvoir alexique — 1/5.

OBSERVATION III. Cirrhose alcoolique. Résumé.

Adolphe G..., cafetier, entré à la salle St-Augustin n° 8 le 13 février 1914, mort le 6 mars 1914, 45 ans. Cliniquement, cirrhose éthylique, vomissements bilieux Subictère des conjonctives, ascite, fistulisation de l'orifice des ponctions.

Urines, pas d'albumine. Glycosurie phloridzique négative. Pouvoir alexique — 1/5.

D'après nos recherches voici les résultats obtenus qui confirment ceux de Biot :

Nous avons examiné cinq cas de cirrhose du foie, l'hémolyse est faible dans les quatre premiers cas, où elle ne dépasse pas 55, est à peu près normale dans le cinquième.

M... Cirrhose alcoolique, 66 ans.

Quantité de sérum.	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	30	40	55

C... Cirrhose au début.

Quantité de sérum.	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	10	90	10

F... Cirrhose.

Quantité de sérum.	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	00	00	00

A... Cirrhose syphilitique; Wassermann positif dans le sang et le liquide d'ascite.

Quantité de sérum.	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	0	10	20

D... Hépatite cirrhose probable, 64 ans.

Quantité de sérum.	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	20	60	95

Nous avons examiné le sérum de trois ictériques : Ictère catarrhal probablement dans les deux premiers cas. Voici nos résultats.

P... 47 ans, lithias biliaire.

	1	2	3
Quantité de sérum	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse	0	30	Totale

P..., lithiase biliaire.

	1	2	3
Quantités de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	20	40	Totale

B..., Ictère peut être syphilitique.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	80	Totale	Totale

Nous voyons que partout l'hémolyse est normale donc le foie n'est pas touché.

Nous avons encore examiné des foies cardiaques.

F... Dubois Asystolie.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	Aucune hémolyse		

D... L..., Foie cardiaque.

	1	2	
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	0	30	Totale

G... Foie cardiaque. Asystolie.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	30	80	Totale

C... Cardiopathie. Gros cœur.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	20	30	40

Nous voyons que nous avons des cas où l'hémolyse est normale, probablement quand le foie n'est pas tou-

ché, un cas où l'hémolyse est nulle et un cas où elle est faible.

Les variations du pouvoir alexique traduisent les altérations de la cellule hépatique et sembleraient même plus sensibles que l'épreuve à la phloridzine, car on a observé des cas, où il y avait baisse notable du pouvoir alexique alors que la glycosurie phloridzique était conservée.

Dans le Diabète

Un autre aspect de la même question est l'étude du pouvoir alexique dans le diabète. Elle a été faite par Jousset qui trouve une augmentation de l'alexine dans le diabète gras.

Par John Metcalfe Polk (1) qui trouve aussi un taux d'alexine assez élevé. Et chose curieuse, selon lui on pourrait établir une relation entre l'alexine et l'élimination du sucre. L'alexine augmenterait dans le même sens que le sucre dans l'urine.

L'auteur ne semble considérer que les diabètes par hyperfonctionnement de la cellule hépatique. Il serait intéressant de reprendre la question et d'étudier les variations de l'alexine dans toutes les sortes de diabète.

(1) A clinical study of the hemolytic action of human blood serum. Journal of medicin research. T. XII, p. 263.

Dans la syphilis

C'est à Bertin et à Jousset que nous devons presque toutes les recherches qui ont été faites sur la question. C'est encore en vue d'un intérêt pronostic que Bertin a recherché les variations du pouvoir alexique dans la syphilis. Les sérums sont recueillis à la même heure et dans des conditions semblables, 4 heures après le repas, dilués au 1/10, mis en présence de 1/10 cc. de sérum hémolytique et de deux gouttes de globules rouges de mouton lavés. Après 12 heures à la température du laboratoire, voici les conclusions de Bertin :

1° Le pouvoir alexique semble peu influencé par la syphilis. Cependant, en ce qui concerne l'accident primitif, dans deux observations faites avec le sérum d'individus porteurs de chancre, datant de 10 jours, le pouvoir alexique était sensiblement diminué.

2° La mesure du pouvoir alexique dans la syphilis ne donne aucun intérêt pronostic.

3° Cette variation extrême d'un sérum à l'autre, montre qu'il est impossible d'utiliser le sérum du malade pour la réaction de Wassermann.

D'après Jousset et Paraskevopoulos le pouvoir alexique diminuerait dans la syphilis pendant les deux premières périodes pour redevenir normal à la période tertiaire.

Cette infériorité du pouvoir alexique aux deux pre-

(1) CR. Soc. Biologie 1910.

mières périodes de la syphilis est ici particulièrement intéressante, car elle interdit toute substitution du complément humain au complément de cobaye dans la réaction de Wassermann.

En employant une méthode simplifiée, celle de Bauer Hecht par exemple, on s'expose, faute de complément humain à n'avoir aucune hémolyse et à considérer comme fixé ou dévié un complément qui en réalité n'existe pas.

Il n'est pas étonnant que les réactions positives (sans hémolyse) soient plus nombreuses dans les méthodes de Wassermann simplifiées que dans la méthode primitive, le sérum de sujets sains pouvant dans ces conditions défectueuses ne fournir aucune hémolyse ce qui fait induement conclure à la syphilis.

D'après nos recherches personnelles l'hémolyse est diminuée aux deux premières périodes, normale à la troisième, dans le tabès et l'hérédosyphilis.

Les sangs ont été prélevés presque tous à Saint-Louis, sur des cas très nets.

Nous avons fait 33 examens de syphilitiques primaires, secondaires et tertiaires.

Syphilis primaire, deux cas :

A... Cas, chancre de la marge de l'anus.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	0	10	10

B... Fillette de 7 ans ayant contracté la syphilis après un viol.

	1	2	3	4
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$	$\frac{4}{10}$
Degré d'hémolyse	30	30	40	50

Mais vu le petit nombre des observations on ne peut pas conclure. Tout ce que l'on peut dire c'est que dans ces cas l'hémolyse est faible.

Syphilis secondaires quinze cas.

1. M..., n° 34, salle Henri IV Saint-Louis, syphilis secondaire, 2 piqûres de Néosalvarsan.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	0	10	50

2. Le F..., salle Henri IV Saint-Louis, syphilis secondaire traitée.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	0	30	90

3. Le B..., Saint-Louis, salle Henri IV, syphilis secondaire traitée.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	0	0	80

4. G..., n° 27, salle Henri IV, Saint-Louis, non traitée. Syphilides papuleuses, plaques muqueuses de la gorge.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	0	0	20

5. L..., roséole.

Quantité de sérum	1	2	3
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse	30	60	60

6. P..., plaques muqueuses.

Quantité de sérum	1	2	3
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse	20	40	80

7. T..., Saint-Louis, salle Henri IV, syphilis secondaire.

Quantité de sérum	1	2	3
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse	20	70	30

Nous constatons que partout l'hémolyse, sans être nulle, est tout au moins notablement diminuée.

Syphilis tertiaire. Nous avons examiné de nombreux cas de syphilis tertiaire, nous n'avons rien remarqué de particulier, l'hémolyse est sensiblement normale.

P... Syphilis ancienne.

Quantité de sérum.	1	2	3
	<u>10</u>	<u>—</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse ..	40	40	20

T... Gastrite syphilitique.

Quantité de sérum .	1	2	3
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse ..	90	Totale	Totale

T... Rétrécissement rectal.

Quantité de sérum .	1	2	3
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse ..	40	40	20

B... Gommès syphilitiques.

Quantité de sérum.	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	30	50	Totale

D... Syphilis ancienne.

Quantité de sérum.	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	0	10	20

Z... Anévrysme de l'aorte.

Quantité de sérum.	1	2	3
	—	—	—
	10	50	10
Degré d'hémolyse..	30	30	80

M... Syphilis traitée ancienne guérie.

Quantité de sérum.	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	30	40	60

P... Syphilis traitée, accident il y a un an.

Quantité de sérum	1	2	3
	—	—	—
Degré d'hémolyse.	40	60	Totale

Les Wassermann de tous ces malades ont été faits concomitamment et ont donné des résultats franchement positifs.

Dans l'héredo-syphilis, comme dans la syphilis tertiaire, les résultats que nous avons obtenus sont extrêmement variables.

P... Syphilis héréditaire déformante.

Quantité de sérum	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse	10	20	30

B... Buffon. Hérédosyphilis.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	80	90	20

R... Déformations nasales et palatines.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	80	90	Totale

Dans treize cas de tabés et sept cas de céphalées, amnésies, troubles mentaux, nous avons obtenu des résultats analogues qui peuvent être considérés comme normaux. En voici quelques-uns :

D... Buffon. Tabès.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	0	0	0

H... Buffon, Tabès fruste.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	0	80	90

R... Tabès.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	55	70	Totale

W... Dubois, Céphalées, troubles de la mémoire.

	1	2	3
Quantités de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	0	60	70

D... Céphalées.

	1	2	3
Quantité de sérum	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	10	20	60

Nous voyons donc bien qu'aux deux premières périodes de la syphilis il y a baisse à peu près constante de l'alexine, tandis que dans les autres cas, elle suit des variations qui ne relèvent d'aucun ordre.

Affections aiguës

L'alexine semble en général augmenter dans toutes les affections aiguës. Elle semble augmenter avec la fièvre, ce qui pourrait s'expliquer par une réaction de défense contre un antigène plus abondant. C'est un phénomène où la nature dépasse le but proposé. L'abondance de l'antigène nécessite une plus grande quantité d'alexine, d'où une hyperproduction qu'on peut observer dans le sérum.

L'explication est fort obscure, mais le fait est certain constaté par d'autres que nous, Jousset signale une augmentation assez notable dans la *fièvre typhoïde* notamment où la teneur en alexine peut atteindre 40 et 50 à l'échelle colorimétrique Talqvist. D'après Jousset cette augmentation du pouvoir alexique peut avoir une faible valeur pronostique contrairement à l'opinion de Goussew. Dans l'*érésypèle*, la *pneumonie* il y aurait une forte crise alexique au début de la chute thermique selon Breton, Massol et Minet.

Pour Goussew la quantité maximum de cytase coïncide avec l'acmé de la maladie dans le cas où celle-ci doit évoluer vers la guérison.

Elle diminue au moment où la maladie entre en réso-

lution. L'auteur pense qu'à cette période caractérisée par l'accroissement du fixateur cette diminution est due à une consommation plus grande de la cytase par l'organisme.

Quant une maladie évolue vers une issue fatale, on ne remarquerait pas d'augmentation de l'alexine.

Goussew n'a pas remarqué de rapports, nets entre l'accroissement de globules blancs et l'accroissement du pouvoir alexique. C'est pourtant l'opinion des auteurs qui voient dans les globules blancs la source de l'alexine.

John Metcalfe Polk trouve aussi le taux de l'alexine assez élevé dans les maladies infectieuses, par contre Richard Frommsdorf ne voit aucun ordre dans ces variations. Déjà Neisser, Döhring, Kreibisch étaient arrivés aux mêmes résultats.

L'alexine diminue au moment de l'agonie, l'organisme perd alors toute faculté de production de moyens de défense. Cependant Jousset dit que chez plusieurs malades le sérum recueilli aux approches de la mort renfermait une quantité d'alexine équivalente à celle constatée quelques jours auparavant. Il n'y aurait eu aucune baisse pendant l'agonie.

Nous rappellerons ici qu'après la mort l'alexine augmente pendant les deux ou trois premiers jours pour disparaître ensuite.

En résumé dans les affections aiguës avec fièvre l'alexine aurait une marche parallèle à celle de la maladie, dans le cas où celle-ci se terminerait par la guérison ; et aurait au contraire une marche inverse, dans

les cas évoluant vers une issue fatale avec une baisse brusque et notable à l'agonie. Il ne faut cependant pas voir là une règle absolue et générale elle comporte de nombreuses exceptions.

Nous n'avons pas fait de recherches particulières dans ces cas, nous avons eu cependant à examiner un seul sérum de typhique où l'alexine nous semble en quantité normale.

Après 24 heures de laboratoire :

Quantités de sérum	1	2	3
	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$
Degré d'hémolyse	0	80	Totale

Après 48 heures.

Aucune hémolyse.

Dans l'accès paludéen

L'accès paludéen est un exemple de ces exceptions. On a remarqué que dans les accès violents, avec frisson, sueurs profuses, l'alexine diminuait notablement pendant l'accès, pour redevenir normale ensuite.

Cathoire, à la Société de Biologie (1), a étudié chez trent-cinq paludéens l'activité alexique sur des quantités croissantes de globules rouges. La baisse du pouvoir alexique a été marquée pendant l'accès et ces constatations ont été les mêmes dans les fièvres tierce, quarte et dans un cas de bilieuse hémoglobinurique.

Il explique ce phénomène en disant que la brusque

(1) CR. Soc. Biol. T. LXIX. 17 décembre 1910, p. 562.

mise en liberté dans le sang d'hématozoaires, fait entrer en jeu l'utilisation de certains anticorps spécifiques, qui nécessitent l'intervention du complément.

Dans le typhus exanthématique

Le même auteur a signalé dans quinze cas l'augmentation du pouvoir alexique.

Dans le Cancer

Engel a étudié la teneur du sang en alexine dans le cancer. Pour lui, il y a baisse du pouvoir alexique.

Les sérums sains dissolvent 0 cc. 1 de globules rouges à la dose de 0,02. Il en faut de 0,02 à 0,02 pour produire le même effet dans le cas de sérum cancéreux. Il en faudrait même 0,014 dans le cas de certains sérums sarcomateux.

D'après P. Delbet, Winberg et Patscheff (1) le pouvoir hémolytique est diminué dans 57 o/o des cas et augmenté dans 42 o/o. Dans de nombreux cas, le pouvoir hémolytique n'a pas varié, sauf toutefois dans les cachexies très avancées, où il augmente considérablement. On peut faire une critique à cette dernière remarque, c'est que ces auteurs étudient le pouvoir hémolytique en général, non pas uniquement le pouvoir alexique.

Pour Jousset, il y aurait une augmentation du pouvoir alexique dans le cancer.

(1) Associat. française pour l'étude du cancer, 27 avril 1914.

Ce n'est pas notre opinion, nous l'avons toujours trouvé diminué dans nos expériences et d'autant plus faible que le malade se rapproche davantage de la période cachectique.

Une fois même il était tout à fait nul.

P... néo de l'estomac au début.

Quantité de sérum	1	2	3
	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	20	60	90

D... néo de l'estomac, bon état général.

Quantité de sérum	1	2	3
	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	50	55	60

L... néo de l'estomac période cachectique.

Quantité de sérum	1	2	3
	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	20	40	60

S... Néo probable de l'estomac, mauvais état général.

Quantités de sérum	1	2	3
	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	20	40	50

T... néo de l'estomac, période cachectique.

Quantité de sérum	1	2	3
	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	0	20	20

P... cancer généralisé au foie (Dubois)

Quantité de sérum	1	2	3
	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{3}{10}$
Degré d'hémolyse	0	0	0

Nous ne concluons pas affirmativement mais nous sommes très portés à croire que l'alexine diminue de plus en plus chez les cancéreux jusqu'à la mort.

Dans les leucémies — Dans les anémies graves

Il y aurait diminution considérable de l'alexine dans le sang, ce qui ne va pas avec l'augmentation du nombre des leucocytes et de l'hyperactivité des organes glandulaires, tels que la rate et les ganglions lymphatiques.

Nous avons remarqué chez les lapins et les cobayes, que lorsqu'on leur a prélevé du sang plusieurs fois de suite, le taux de leur alexine baissait assez notablement. Si on laisse l'animal quelque temps au repos l'alexine reprend sa valeur primitive. Nous pensons que l'anémie provoquée par les saignées répétées, serait la cause de cette diminution de l'alexine.

Nous avons examiné quatre cas d'anémie moyenne, mais aucun cas d'anémie grave.

B... Anémie.

Quantité de sérum...	1	3	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse ...	30	40	70

B... Anémie.

Quantité de sérum...	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse ...	30	50	50

P... Buffon, anémie palustre.

Quantité de sérum ...	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse	20	40	40

L... Anémie.

Quantité de sérum	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse	30	90	20

Eclampsie

Nous n'avons malheureusement qu'un seul cas à présenter ici, il eût été très intéressant d'étudier l'état du foie dans l'éclampsie et les vomissements incoercibles et de comparer les résultats obtenus dans le sang avec ceux obtenus dans l'urine.

Voici l'observation d'une malade de la clinique Tarnier.

OBSERVATION

G... Charlotte, 19 ans. (Résumée).

27 avril 1918. Malade accouchée et délivrée en ville le 26 avril 1918 à 2 heures.

Amenée à la clinique pour éclampsie. A eu trois crises en ville et deux à l'arrivée.

1 heure, coma, aucun renseignement n'a pu être fourni.

1 h. 1/2, peu d'urines claires par cathétérisme, tube d'Esbach.

2 h. 45, crise, pas d'urines.

Coma profond, respiration stertoreuse, irrégulière, globes oculaires saillants qui semblent témoigner une hypertension intra-cranienne, pupilles ponctiformes. Morsures de la langue. Placard œdemateux au genou droit. Rasch scarlatiniforme. Pouls petit pas très tendu.

Tension artérielle maxima 15 1/2.

— minima 9 1/2.

Cœur. — Pas de bruit de galop.

Foie. — N'est guère augmenté de volume cependant on sent le bord inférieur sous le bord costal.

Urines. — A la sonde sont relativement claires, léger trouble floconneux, pas de pigments biliaires, par contre les urines recueillies un peu après ont un reflet verdâtre, témoignant de la présence d'urobiline. Albuminurie massive.

Système nerveux. — Irritation méningée. Réflexes diminués. Babinski positif.

Température 41°, Pouls 120, variable.

Ponction lombaire. — 20 cc. de liquide. Ensemencement sur eau peptonée. Hemoculture. Ne pousse pas.

A partir du 27 avril prostration, coma, peu ou pas d'urines. Toutes les 2 heures on en recueille quelques cm³ par catheterisme.

29 avril. — Coma moins profond urines plus abondantes, pouls régulier. Urines moins épaisses plus claires, l'albumine disparaît.

Légère parésie du facial gauche, branche inférieure.

Le sérum sanguin est très coloré, chargé de pigments biliaires.

Dosage de l'alexine :

Quantité de sérum ...	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse	30	40	60	80	80	20	30	20	20

L'alexine est en faible quantité, aucun tube n'amène l'hémolyse complète.

Maladies du cœur et des vaisseaux

Nous avons fait plusieurs examens.

Nous avons eu à examiner neuf sérums de cardiopathie et neuf d'affections de l'aorte.

G... Cardiopathie. — Gros cœur.

Quantité de sérum..	1	2	3
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse ..	40	30	20

J... Rétrécissement mitral.

Quantité de sérum..	1	2	3
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse ..	40	40	50

G... Asystolie.

Quantité de sérum .	1	2	3
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse...	30	80	Totale

C... Aortite adénopathie.

Quantité de sérum .	1	2	3
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse...	0	30	50

R... aortite.

Quantité de sérum	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse	20	70	Totale

B... 37 ans, anévrysme de l'aorte.

Quantité de sérum	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse	30	50	50

N..., arterite et gangrène.

Quantité de sérum	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse	30	40	50

Les résultats que nous avons obtenus ont été extrêmement divers, il nous est impossible d'en tirer dès maintenant des conclusions fermes.

Maladies des Reins

Nous avons examiné quelques sérums dans les cas d'affections rénales, nous nous sommes surtout attachés aux cas d'albuminurie. Nous avons obtenu des résultats très variables. Nous avons fait huit examens.

P... Albuminurie. Buffon.

Quantité de sérum	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse	10	10	50

C... CM., néphrite chronique.

Quantité de sérum	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse	90	80	90

L... Néphrite avec congestion.

Quantité de sérum.	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	35	45	60

P... Néphrite myocardite.

Quantité de sérum.	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse ..	40	50	60

P... Albuminurie.

Quantité de sérum.	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse ..	60	70	70

M... Boucicaut. — Albuminurie.

Quantité de sérum.	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	Aucune hémolyse		

M... Albuminurie. — Éthylisme.

Quantité de sérum.	1	2	3
	—	—	—
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	10	60	90

Nous reportons au cas d'éclampsie signalé plus haut.

Maladies diverses

Enfin nous mentionnons ici plusieurs cas de maladies diverses dans lesquelles nous avons eu occasion de mesurer le pouvoir alexique.

Nous donnons quelques-uns des résultats que nous avons obtenus.

Ce sont des cas isolés desquels on ne peut pas tirer de conclusions intéressantes.

Rhumatismes. — Cinq cas. Deux n'ont pas donné d'hémolyse ; les 3 autres ont donné une hémolyse normale. Cependant dans les rhumatismes aigus l'hémolyse est plutôt faible.

Affections de l'œil. — Nous avons examiné des cas de rétinites, chorioretinites, cataractes.

Plusieurs *maladies d'estomac*, des ulcères, cancers, gommés.

1 cas de *goutte*.

1 cas de *chorée*.

2 cas d'*hémiplegie*.

1 cas de *maladie de Raynaud*, etc.

Voici quelques résultats :

B..., femme chorée.

Quantité de sérum	1	2	3
	10	10	10
Degré d'hémolyse	50	60	70

H..., épilepsie.

Quantité de sérum	1	2	3
	10	10	10
Degré d'hémolyse	0	0	0

Aucune hémolyse.

T..., rétrécissement rectal.

Quantité de sérum	1	2	3
	10	10	10
Degré d'hémolyse	40	40	20

V... Maladie de Raynaud.

Quantité de sérum.	1	9	3
	10	10	10
Degré d'hémolyse.	20	50	70

L... Goutte.

Quantité de sérum.	1	2	3
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	30	50	50

V... Rhumatisme chronique.

Quantité de sérum:	1	2	3
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	10	30	40

M... Névrite optique.

Quantité de sérum	1	2	3
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	40	50	60

G... Ulcère de l'estomac.

Quantité de sérum.	1	2	3
	10	10	10
Degré d'hémolyse.	10	50	50

N... Ulcère de l'estomac.

Quantité de sérum.	1	2	3
	10	10	10
Degré d'hémolyse..	30	60	80

S... Décollement rétinien.

Quantité de sérum,	1	2	3
	10	10	10
Degré d'hémolyse.,	0	20	50

M... Cataracte.

Quantité de sérum.	1	2	3
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse..	0	60	80

L... Bronchite.

Quantité de sérum	1	2	3
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse	Totale	Totale	Totale

A... Céphalées, paraplégie ancienne.

Quantité de sérum	1	2	3
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse	0	60	Totale

L... Emphysème pulmonaire.

Quantité de sérum	1	2	3
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse	60	40	80

F... Chorioretinite.

Quantité de sérum	1	2	3
	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
Degré d'hémolyse,	0	20	30

Toutes ces recherches auraient encore besoin d'être approfondies sauf toutefois celles sur la tuberculose très bien traitées par Biot et qui présentent un intérêt capital car elles montrent les relations du pouvoir alexique avec l'intégrité du foie. Il faudrait reprendre un à un tous ces états pathologiques, les étudier séparément et faire d'une façon concomitante les réactions de l'urine et du sang qui révéleraient l'altération de la cellule

hépatique. Recherches de l'urée, de la glycosurie phloridzique et alimentaire de l'urobiline, rechercher l'élimination de certains poisons.

C'est seulement en arrivant à la fin de cette thèse que nous nous rendons compte de l'immense chemin à parcourir encore.

C'est tout un chapitre nouveau de l'immunité qui s'ouvre devant nous. La pathologie générale trouve là un vaste champ d'études nouvelles.

Notre but était un but pratique, nous n'y sommes qu'imparfaitement parvenus ; la tâche était trop lourde.

Néanmoins nous croyons pouvoir légitimement tirer de ce travail les conclusions suivantes.

CONCLUSIONS

Les variations de l'alexine sont considérables aussi bien chez l'homme que chez l'animal, aussi bien chez l'individu sain que chez l'individu malade.

1° Nos expériences personnelles chez les femmes enceintes, dans la syphilis, dans les maladies de foie, la tuberculose, etc., nous ont amené à partager les idées de Nolf, Mlle Fassin, Biot et Müller au sujet de l'origine hépatique de l'alexine et de l'intérêt pronostic qu'on peut en tirer.

2° Il ressort donc de l'étude des variations de l'alexine notamment dans la syphilis que les méthodes de Wassermann simplifiées qui se servent de sérum humain sans le doser s'exposent à des erreurs considérables, on risque

en particulier de considérer comme positifs les cas où le sérum ne contenait pas ou peu d'alexine (sérums ana-lexiques ou décomplémentés).

Et d'autre part de considérer comme négatifs des cas où le complément serait en excès. L'antigène ne pouvant pas fixer toute l'alexine il en restera une partie qui pourra permettre l'hémolyse des globules rouges.

3° Ces méthodes sont en particulier inutilisables chez l'enfant dont les anticorps sont en trop faible quantité.

4° Les méthodes au sérum non chauffé qui sont peut-être plus sensibles ne peuvent être employées qu'après un dosage sévère du complément humain dans chaque cas.

5° Au point de vue pratique le sang qu'on veut examiner doit être prélevé le matin à jeun pour supprimer l'influence fâcheuse de la digestion et de la fatigue.

6° L'alexine employée doit être celle de cobaye notablement plus active que celle des autres animaux.

On doit toujours faire usage de cobayes mâles afin de ne pas s'exposer à avoir une femelle pleine car dans quelques cas le pouvoir alexique est diminué.

7° Enfin nous employons une alexine provenant du mélange des alexines de plusieurs cobayes afin d'avoir une activité moyenne.

8° La méthode de Wassermann est impossible sur le

cadavre et ne peut pas servir pour un diagnostic rétrospectif, elle est par conséquent inutilisable en médecine légale après la mort.

Vu :

Le Président de Thèse,

LETULLE.

Vu

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

ROGER.

POINCARÉ.

BIBLIOGRAPHIE

- ALTMANN et SCHULZ. — De l'emploi des extraits microbiens obtenus par l'antiformine pour servir d'antigène lors de la fixation du complément. *Zeitschri f. Imm.* juillet 1909, p. 98.
- AMBARD. — Rôle des lipoides dans les phénomènes de l'hémolyse *Sem. méd.* 1908, n° 30.
- ARMAND DELILLE. — Le mécanisme de l'immunité anticorps antigènes et déviation du complément. Monographie clinique, Masson, Ed. Paris.
- ARMAND DELILLE. — Les variations de l'alexine après le choc anaphylactique dans la séro-anaphylaxie active et passive. *Annales Inst. Pasteur* 1912.
- ARTHUS. — Éléments de chimie physiologique, p. 136.
- ASCHEMHEIM (Erisch). — Des ambosepteurs hémolytiques, natures du sang humain. *Centrabl. f. Bactériol. I Origin.* TXLIX, 4 févr. 1904, p. 129.
- AYER. — (J.-B). — Voir Gay (F. P.).
- BACKMANN et JACOBUS. — Sur la quantité de complément et d'ambosepteur et la qualité hémolytique du sérum humain physiologique. *CR. Soc. Biol.* LXVII, 1909, 415.
- BAR et DAUNAY. — Valeur de la réaction de Wassermann au point de vue du diagnostic de la syphilis latente chez le nouveau né, *Soc. Biol.* n° 28, 1902.

- Recherches sur le séro-diagnostic de la syphilis chez la femme enceinte et l'enfant nouveau-né.
L'obstétrique, janvier-février 1904.
- BAUER. — Sur la technique et la signification clinique de la réaction de Wassermann. Wiener Klinik, Woche 1908.
- Voir Hallion.
- BATELLI. — Hémolyse in vivo des animaux normaux. CR. Soc. Biol. 21 mai 1904, TLVI, p. 848.
- BENARD (R) et JOLTRAIN. — Résultats comparés de la méthode de Wassermann et d'une méthode de simplification. CR. Soc. Biol. 1910, LXIX, 241.
- BERGERON. — Voir Letulle.
- BERTIN. — Mesure du pouvoir alexique aux différentes périodes de la syphilis. CR. Soc. Biol. 30 avril 1910, p. 750.
- BETANCÈS. — Voir Chabanier.
- BETANÇON et DE SERBONNES. — Remarques sur le pouvoir antagoniste du sérum normal et des diverses substances qui entrent en jeu au cours de la réaction de fixation. CR. Société Biol. 1909, LXVII, 531.
- BIOT. — Sur la technique du dosage de l'alexine. CR. Soc. Biol. LXXVII, 184.
- Recherches des antigènes et des anticorps dans le sérum et l'urine des tuberculeux. Thèse de Lyon 1914.
- BOUJEAN (Maurice). — Valeur clinique de la réaction Bauer Stern. Thèse de Lyon 1910.
- BORDET (Jules). — Les leucocytes et les propriétés actives des sérums chez les vaccinés. Annales inst. Pasteur 1895 n° 6.
- Recherches sur la phagocytose. Annales inst. Pasteur 1896.
- Mode d'action des sérums préventifs n° 4 1896.
- Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné. Annales inst. Pasteur, oct. 1898.
- Agglutination et dissolution des hématies. Annales inst. Pasteur, avril 1899.

- Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. Ann. inst. Pasteur 1900, n° 5.
- Les propriétés des anti-sensibilisatrices et théories chimiques de l'immunité. Ann. inst. Pasteur 1904, n° 10.
- Fixation de l'alexine et sa signification pour l'immunité. Zeitschr. f. Immunis. 1909. Referate I.
- BORDET et GAY. — Sur les relations de la sensibilisatrice avec l'alexine. Annales inst. Pasteur 1906, n° 6.
- BORDET et GENGOU. — Annales inst. Pasteur 1901-1902.
- BORDET et GENGOU. — Sur l'existence de subst. sensibil. dans la plupart des sérums antimicrobiens. Ann. Inst. Pasteur, 1901, n° 5.
- BRETON, MASSOL, MINET. — Au cours de cert. états pathologiques et en particulier au cours de la tuberculose pulmon. CR. Soc. Biol., 27 nov. 1909.
- BRONFENBRENNER (Voir Noguchi).
- BRUN (Vissorio). — De l'action exercée sur l'alexine par les produits de l'appareil thyroïdien. Centralbl. Bactér., 1910, p. 802.
- BUSILA. — Modifications du procédé de Bauer Hecht. CR. Soc. Biol., LXIX, p. 585.
- CALMETTE. — Méthode de simplification de H. Noguchi pour le séro diagnostic de la syphilis. Presse médic., 31 mars 1909.
- CALMETTE et MASSOL. — Préparation de sérum riche en anticorps tuberculeux. CR. Soc. Biol., janvier 1910.
- CALMETTE et MASSOL. — Nouvelle réaction marquant dans les sérums la présence d'anticorps tuberculeux. CR. Soc. Biol. fév. 1910.
- CAMUS et PAGNIEZ. — Au sujet d'une sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux. CR. Soc. Biol., juillet 1901.
- CAMUS et PAGNIEZ. — Recherches sur les propriétés hémolytiques et agglutinantes du sérum humain. Annales de Pharmacodynamie, 1902. T. X, 369. In Presse Med. 1903, p. 259.
- CATHOIRE. — Baisse du pouvoir alexique du sérum dans l'accès

- paludéen. CR. Soc. Biol., LXIX; 17 décembre 1910, p. 802.
- CHABANIER, Mlle LEBERT et BETANCÈS. -- Technique simple et sûre de la réaction de Wassermann dans la syphilis. CR. Soc. Biol., LXXX, p. 543.
- COURMONT V. et DUFOURT (A.). -- Du rôle de l'oxygène dans la disparition de l'alexine des sérums. Journal de physiologie et pathol. générale, 1912, p. 1136, 1143, 1153.
- COURMONT V. et DUFOURT. -- De la destruction du complément par l'agitation. CR. Soc. Biol., 29 juin 1912, pp. 916-1014-1058.
- COURMONT, NOGIER et DUFOURT. -- Disparition de l'alexine des sérums par les rayons ultra-violet. CR. Soc. Biol., 1913, LXXIV, p. 1152.
- DEMANCHE (R) et DETRÉ (G). — Valeur de la réaction de fixation pour le diagnostic de la syphilis héréditaire CR. Soc. Biol. 1910 LXVIII, 696.
- DEMANCHE et MINARD (P. J.). — Valeur de la méthode de Hecht pour le séro-diagnostic de la syphilis. CR. Soc. Biol. LXVIII, 714.
- DELBET, WEINBERG et PATSCHEFF. — Pouvoir hémolytique et anti-tryptique du sérum chez les cancéreux : association française pour l'étude du cancer, 27 avril 1914.
- DESMOULIÈRES. — Le complément dans la réaction de Wassermann, Paris méd. 1915, XV, 173.
- DETRÉ et ST-GIRONS. — Sur le pouvoir hémolytique du sérum des enfants en bas âge, vis-à-vis des hématies de lapin. CR. Soc. Biol. 24 février 1912.
- DEVAL. — Sur la réaction de la syphilis, méthode de Wassermann simplifiée par Noguchi Presse Méd. 1909.
- DOPTER. — Sensibilisatrice spécifique dans le sérum de malades atteints de dysenterie bacillaire CR. Soc. Biologie 18 mars 1905.
- DOPTER et LACQUEPÉE. — Bactériologie p. 74. Baillière.

DUFOUT. — Les hémolysines naturelles des sérums normaux et pathologiques, Thèse de Lyon 1912.

— Voir Courmont.

— Voir Weil.

ENGEL. — Teneur du sang en alexine dans le cancer. Deutsche méd. Woch. 1910, n° 21 986.

FABRE. — Voir Rodet.

FASSIN (Mlle Louise). — Pouvoir alexigène de la thyroïde délipodée, thyratoxine.

— Du rôle de l'iode dans le pouvoir alexigène de la thyroïde. Labor. phys. de la Sorbonne, CR. Soc. Biol. LXIX, 17 décembre 1910, 498, 572.

FRASER et GURD. — Variations in the complement content of serum and plasma. Journ. of inf. diseases XI, sept. 1912, 225.

FRIEDBERGER et HARTOCH (O). — Du rôle du complément dans l'anaphylaxie active et passive. Zeitsch. f. Imm. I. orig. III, 27 oct. 1909, 581, 688.

FROMMSDORF (Richard). — Le contenu en alexine des sérums humains sains et pathologiques. Centralbl. f. Bacter, 25 sept. 1902, XXXII, 6, 439.

FROUIN (Abel). — Résistance à 100° des hémolysines des sérums préparés. Séparation de l'alexine de l'hémolysine par filtration sur sacs de collodion. CR. Académie des sciences, année 1908, p. 147, 649.

GAY F.-P. et AYER J.-B. — The determination of the activity of Human blood serum, Journal of méd. research., t. XVII, p. 341.

GENGOU O. — Contribution à l'origine de l'alexine des sérums normaux. Annales inst. Pasteur 1901, 68.

— Etude sur les rapports des agglutinines et des lysines dans le charbon. Annales inst. Pasteur août 1899.

— Voir Bordet.

GILDEMEISTER. — Action anti-alexique de l'antiformine. Arbeit

- d. Kais. Gesundh. XXXVIII, f. 2, août 1911, p. 261.
- GOUSSEW. — Dosage des alexines des personnes saines et malades. Thèse de Kazan 1902.
- GRYSER. --- Voir Massol.
- GUILMAIN (Léon). — Valeur clinique comparée des réactions de Porgès et de Wass. Thèse de Lyon 1910.
- GURD. — Voir Fraser.
- HALLION. — Spécificité des anticorps sensibilisatrice et alexine. Presse médicale 1906 n° 82.
- HALLION et BAUER. --- Utilité de l'évaluation du pouvoir hémolytique naturel des sérums dans la séro-réaction de la syphilis par la méthode de Hecht. CR. Soc. Biol. LXIX 1910, p. 305.
- Utilité pour le diagnostic de la syphilis d'adjoindre systématiquement à l'épreuve de la réaction de Wass. une épreuve identique au sérum non chauffé. CR. Académie de médecine, 28 mai 1912, t. 62, p. 399.
- Sur certaines causes de divergence dans les résultats au sero-diagnostic de la syphilis par la réaction de Wassermann. Soc. méd. des hôpitaux, 24 février 1911, p. 200.
- HARTOCH O. — Voir Friedberger.
- HUTEAU. — Réaction de Wasserm. Thèse de Lyon 1909.
- HUY TYAU. — Voir Kolmer.
- JACOBENS. — Voir Backmann.
- JOLTRAIN. — Nouvelles méthodes de sero-diagnostic. Maloine, Editeur.
- JOUAN et STAUB A. — Présence de l'alexine hémolytique et bactéricide dans le sang des oiseaux. C. R., Acad. des Sciences, 1910. T. 151, p. 452.
- JOUSSET et PARASKEVOPOULOS. — De la variabilité du complément et des causes d'erreurs dans le syphili-diagnostic. CR. Soc. Biol, LVII, 22.
- KOLMER et HUY TYAU, — Concerning the activity of the complement in rat serum. Journal of medec. Research XXVIII, 483,

- KOSZEVALOFF. — Titrage de l'alexine dans la réaction de Wassermann. Centralbl. f. Bactériol. I Original LXX p. 98.
- LAMBOTTE et STIENON. — Alexine et leucocyte, Centralbl. f. Bacter. 15 janv. 1906, XL, 393.
- LAUNOY (L). — Contribution à l'étude des sérums des animaux ethyroidés. CR. Académie des Sciences. T. 147, 1908, p. 263.
- LEBERT (Mlle). — Voir Chabanier.
- LEBERT (Galton). — Activité hémolytique et pouvoir complémentaire des sérums. Soc. franc. de Dermatologie et syphiligraphie, 4 décembre 1913.
- LETULLE et BERGERON. — Diagnostic de la syphilis latente par la réaction de Wassermann. CR. Académie de médecine, 11 avril 1911.
- MANOUKINE. --- Sur le rôle des globules blancs dans la production de l'alexine. Travail du laboratoire du professeur Metchnikoff. Soc. Biol. LXXIV, 1221.
- MASSOL et GRYSSEZ. --- Inst. Pasteur de Lille. CR. Soc. Biol. CR. Soc. Biol. LXVIII, 9 avril 1910, p. 88.
- Influence du vieillissement et de la dessiccation sur la conservation de l'alexine de cobaye. CR. Soc. Biol. LXI, 1430.
- MASSOL et NOWACZINSKI. --- Conservation et filtration de l'alexine du sérum de cobaye. CR. Soc. Biol. LXIX, 1430.
- MINARD. --- Voir Demanche.
- MINET. --- Voir Breton.
- MIONI (H. O). --- Dosage du pouvoir hémolytique Genève, CR. Soc. Biol. 31 j. 1904, LVI, 157.
- MONTREUIL (Mlle). --- La réaction de Wassermann, sa technique, ses résultats. Thèse de Paris, 1909.
- MÜLLER (K). --- Recherches sur le lieu et le mode d'origine des cytolysines naturelles alexiné et ambosepteur, et les moyens d'en provoquer l'hypersecrétion. Centralbl. fur, Bacter. I. : Origin. LVII, 20 février 1911, p. 577).
- MUTTERLICH (Stephan). --- Sur la dissociation de l'alexine dans

- les vieux sérums inactivés, CR. Soc. Biol. LXXI, 605.
- NADEJDE (Gr.). --- Diminution de l'alexine chez le cobaye anaphylactisé par le sérum de cheval et des cobayes vaccinés contre le sérum CR. Soc. Biol. LXX, 2 févr. 1911, p. 288.
- NEISSER. --- Voir Wassermann.
- NICOLAU. --- Sur les anticorps hémolytiques naturels chez les animaux domestiques, dosage de ces anticorps. Travail de Labor. des mal. contagieuses, Bucarest, École vétérinaire. CR. Soc. Biol. LXVIII, 1902.
- NOLF. --- Congrès de Lyon 1911.
- NOGIER. --- Voir Courmont.
- NOGUCHI H. et BRONFENBRENNER J. --- Variations in the complement activity and fixability of grunea piq serum. Journal of experim. diseases XIII, n° 1, 69, 78.
- The comparison merits of varions complements and ambo septors in the serum-diagnostic of syphilis, p. 78-79.
- NORVACZINSKI. — Voir Massol.
- OMOROKOV (o). Action du venin de cobra sur l'alexine, Zeitschr. f immun. I origin X. 285.
- PAGNIEZ. — Voir Camus.
- PARASKÉVOPOULOS. — Voir Jousset.
- PATSCHKEFF. — Voir Delbet.
- PEIFFERT. — Le sero-diagnostic de la syphilis. Thèse de Lille 1909.
- PERRIN H. — Séro-diagnostic de la syphilis. Son importance dans le diagnostic et le traitement. Thèse de Paris 1916-17.
- JOHN METCALFE POLK. --- A Clinical Study of the hémolysic action of human blood sérum. Journal of mJd rescarch. XII, 213.
- RAUQUE, SEREZ, VAYSSIÈRES. --- Réaction de Vassermann positive avec sérum de femelles de cobayes pleines. CR. Soc. Biologie, LXXII, 1105.
- RÉMY. — Etude sur les sérums hémolytiques. Annale Inst. Pasteur 1906, 1018.

- RODET et FABRE. — Contributions à l'étude de l'hémolyse par les sérums hémolytiques spécifiques et à la technique de la réaction de fixation. Influence des proportions relatives de l'hémolysine et de l'alexine. CR. Soc. Biol. 1917 LXX, 925.
- RONCHÈSE. — Procédé au sérum non chauffé évitant les erreurs dues à l'excès ou au défaut de sensibilisatrice et de complément. CR. Soc. Biol. 1917 LXXX, 808.
- Influence de la teneur du sérum en sensibilisatrice et du complément sur la sensibilité des résultats. CR. Soc. Biol. 1917 LXXX, 812.
- Réaction de Wassermann avec sérum non chauffé. Société médic. des Hôpitaux 19 décembre 1917.
- RUBINSTEIN. — Emploi des sérums non chauffés pour le séro diagnostic de la syphilis 1917. CR. Soc. Biol. LXXX, 78.
- SEREZ. voir Rauque
- STAUB. voir Jouan.
- TOURAINÉ. — Les anticorps syphilitiques. Essai de séro réaction de la syphilis. Thèse de Paris 1912.
- TRINCHÈSE. — (J) Influence des doses d'alexine, Berlin, Klin, Woch 7 oct. 1912, 1935.
- VAYSSIÈRES. --- voir Rauque.
- WASSERMANN, NEISSER, BRÜCK. — Ein sero diagnostische Readet bei der syphilis Deutsch. medic. Wochenschi. N° 19 p. 745
- WEIL, DUFOURT. Les injections intraveines de carbonate de soude. CR. Soc. Biol. 19 avril 1913 LXXIV, 812.
- WEISSENACH. voir Widal.
- WEINDERG. voir Delbet.
- WIDAL et WEISSENACH. — Contribution à l'étude des sensibilisatrices hémolytiques naturelles du sérum humain. CR. Soc. biologie 20 j. 1913.
- WOLLMANN. --- Recherches sur l'origine de l'alexine et sa présence dans le sang circulant. Laboratoire du profess. Metchnikoff. Annale Inst. Pasteur 1913 p. 1063.

